



Ocorrência simultânea de Hipersensibilidades do Tipo Imediata e Tardia: repensando o paradigma Th1/Th2

Simultaneous occurrence of Immediate and Delayed Type Hypersensitivities: Rethinking the paradigm Th1/Th2

Luane Marques de Mello¹, Virmondés Rodrigues Júnior², Dirceu Solé³

Resumo

Introdução: As atopias e a Dermatite de Contato Alérgica (ACD) são doenças causadas pela ativação de mecanismos de hipersensibilidade mediados por diferentes linfócitos T CD4+ cujas citocinas apresentam efeitos inibitórios recíprocos.

Objetivo: Este estudo apresenta um grupo de pacientes que desenvolveram concomitantemente reações de hipersensibilidade tipo I e IV, teoricamente antagônicas. Esta aparente contradição sugere grande complexidade nos mecanismos imunorreguladores que governam a patogênese destas doenças.

Métodos: Noventa e dois pacientes (n=92) foram submetidos a avaliação clínica e testes epicutâneos: Teste de Leitura Imediata (TCI) com aero-alérgenos e Teste de Contato (TC).

Resultados: TC positivo a pelo menos uma substância foi observado em 74% dos pacientes e a análise do TCI demonstrou que 64% pacientes tiveram reação positiva a pelo menos um aero-alérgeno. Constituíram-se quatro grupos de acordo com os resultados dos testes. Quarenta e seis pacientes (50%) demonstraram reações positivas simultaneamente a TCI e TC (grupo TCI/TC); 21 (23%) apresentaram positividade ao TC (grupo TC); 13 (14%) foram positivos ao TCI (grupo TCI), e 12 (13%) foram negativos para ambos os testes (grupo negativo). Os sintomas clínicos foram analisados, considerando cada grupo.

Conclusão: A identificação de um grupo concomitantemente positivo para os testes de leitura imediata e de contato sugere que, de alguma maneira, o sistema imunológico é capaz de desencadear respostas simultâneas a antígenos diferentes mesmo quando há estímulo de mecanismos efetores aparentemente opostos. Pacientes do grupo de TCI/TC apresentaram manifestações clínicas de ambas as doenças e a resposta concomitante aparentemente não interferiu nos sintomas clínicos.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(4):176-182 Atopia, dermatite de contato alérgica, células T CD4+ Th1/Th2, Hipersensibilidade do Tipo Imediata, Hipersensibilidade Tardia, Testes Epicutâneos.

Introdução

A ativação do sistema imunológico tem papel importante na defesa do organismo contra microorganismos. Porém, uma resposta imunológica direcionada, de maneira excessiva e descontrolada, contra substâncias inócuas, pode causar dano tecidual e levar a doenças como as alergias ou doenças de hipersensibilidade. As Reações de Hipersensibilidade do Tipo Imediato são causadas por anticorpos IgE

Abstract

Background: Atopic diseases and Allergic Contact Dermatitis (ACD) are diseases caused by the activation of hypersensitivity mechanisms mediated by different phenotypes of CD4+ T cells, whose cytokines have reciprocal inhibitory effects.

Objectives: we report a group of patients who developed simultaneously types I and IV hypersensitivity reactions that are theoretically antagonistic. This apparent contradictory reaction suggests a great deal of complexity in immunoregulatory mechanisms that govern the pathogenesis of these diseases.

Methods: Ninety two patients (n=92) were submitted to clinical evaluation and skin tests: skin prick test (SPT) with aeroallergens and patch test (PT).

Results: Positive PT to at least one substance was observed in 74% patients and the analysis of the SPT demonstrated that 64% patients had a positive reaction to at least one aeroallergen. Four groups were formed according to the skin tests results. Forty-six patients (50%) demonstrated positive reaction simultaneously to SPT and PT (SPT/PT group); 21 (23%) were positive only to PT (PT group); 13 (14%) were positive only to SPT (SPT group), and 12 (13%) were negative for both tests (negative group). The clinical symptoms were analyzed considering each group.

Conclusion: The identification of a group positive simultaneously to PT and SPT suggests that, somehow, the immune system is able to elicit simultaneous responses to different antigens even when challenge stimulates apparently opposite effectors mechanisms. Patients from the SPT/PT group presented clinical manifestations of both diseases and the double response apparently do not interfere with the clinical symptoms.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(4):176-182 Atopic Diseases, Allergic Contact Dermatitis, Th1/Th2 CD4+ T cells, Immediate Type Hypersensitivity, Delayed Type Hypersensitivity, Epicutaneous Tests.

específicos e mastócitos enquanto as Reações de Hipersensibilidade do Tipo Tardio envolvem a ativação de linfócitos de T CD4+ e macrófagos¹. Ambos os tipos de hipersensibilidade têm sido associados à ativação de um dos subtipos fenotipicamente distintos de linfócitos T CD4+, Th2 e Th1, respectivamente^{2,3}. Estas células foram inicialmente identificadas em camundongos⁴ e posteriormente em humanos⁵, o que permitiu a compreensão dos mecanismos efetores envolvidos na patogênese de uma série de doenças.

1. Doutora em Medicina, Departamento de Medicina, Curso de Medicina da Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil;

2. Professor Titular da Disciplina de Imunologia – Universidade Federal de Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil;

3. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

A estimulação preferencial de um dos fenótipos de células T pode determinar a produção diferencial de citocinas responsáveis por definir o perfil da resposta imunológica⁶, e pode influenciar a evolução e o prognóstico de muitas doenças⁷. A predominância de um dos subtipos particulares de linfócito T CD4+ foi identificada em algumas doenças humanas, entre elas, as doenças alérgicas. O estudo do balanço Th1/Th2 em indivíduos com asma atópica demonstrou a diminuição espontânea na secreção de interferon-gama (IFN- γ) e a produção aumentada de interleucina (IL)-4, diretamente correlacionada com a inflamação eosinofílica², sugerindo um padrão de resposta Th2.

Além disto, outros dados confirmaram de maneira definitiva a participação dos linfócitos Th2 nas doenças atópicas, como a identificação de células Th2 em vários órgãos-alvo de indivíduos atópicos, a transferência de linfócitos Th2, mimetizando sintomas de asma (eosinófilos no exsudato do trato respiratório, hipersecreção de muco e hiperreatividade brônquica) e a capacidade de alérgenos ambientais induzirem uma resposta do tipo Th2⁸.

Por outro lado, a dermatite de contato alérgica (DCA) é considerada o protótipo de doença mediada por célula T. Surge após contato repetitivo da pele com substâncias de baixo peso molecular (haptens) e determina, em indivíduos suscetíveis, o aparecimento de lesões pápulo-pruriginosas ou eritemato-descamativas³. Ambos os linfócitos T, CD4+ e CD8+, parecem participar como células efetoras na DCA e estão envolvidos na lesão tecidual e na manifestação dos sintomas⁹. Além disso, a IL-2, uma importante citocina produzida por linfócitos CD4+ Th1, tem sido demonstrada como a primeira citocina produzida e como a responsável pela ativação e multiplicação celular na DCA¹⁰.

Portanto, as atopias e a DCA são doenças de hipersensibilidade causadas pela ativação de linfócitos T CD4+ Th2 e Th1, respectivamente. Estas citocinas possuem efeitos inibitórios recíprocos, mediados por mecanismos efetores teoricamente antagonistas¹¹. Apesar disto, alguns pacientes podem apresentar manifestações clínicas decorrentes de uma ou outra reação de hipersensibilidade de forma simultânea. Esta aparente contradição sugere uma grande complexidade nos mecanismos imunorregulatórios que governam a patogênese dessas doenças.

Com o objetivo de caracterizar o padrão de sensibilização a diferentes grupos de antígenos em indivíduos alérgicos, pacientes com história de DCA e alergias respiratórias (rinite alérgica e/ou asma atópica) foram avaliados por questionário de sinais e sintomas clínicos e de testes epicutâneos (Teste de Puntura e Teste de Contato).

Este trabalho relata os achados clínicos de pacientes que apresentaram, concomitantemente, reações de hipersensibilidade do tipo imediato e do tipo tardio, comprovadas por testes diagnósticos específicos.

Pacientes e métodos

1. Pacientes

Foram avaliados 92 pacientes com sintomas alérgicos atendidos no ambulatório de Alergia e Imunologia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG. Foi preenchido questionário contendo informações sobre a história clínica e, posteriormente, cada paciente foi submetido a testes epicutâneos de leitura imediata (TCI) e de contato (TC). Foram incluídos no estudo todos os pacientes, exceto os com sinais e sintomas sugestivos de outras doenças alérgicas como dermatite atópica e urticária. Foram excluídos também, os pacientes com comprometimento imunológico suspeito ou confirmado. O uso de medicamentos quinze dias antes e a presença de infecções há pelo menos sete dias, foram critérios para postergar a realização das provas cutâneas. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro e somente teve

início após a obtenção do consentimento livre e esclarecido.

2. Provas Diagnósticas "In Vivo":

2.1. Teste Cutâneo de Leitura Imediata (TCI):

Foi realizado na face anterior do antebraço direito, utilizando-se extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*, poeira domiciliar, *Periplaneta americana*, *Blatella germanica*, *Culex pipens*, *Candida albicans*, *Aspergillus sp*, *Penicillium notatum*, *Solenopsis invicta*, epitélio de cão, epitélio de gato, amendoim, caseína, α -lactalbumina, β -lactoglobulina, além dos controles positivo (solução de cloridrato de histamina a 10mg/ml) e negativo (solução salina) (IPI-ASAC, São Paulo, SP, Brasil).

A pele foi limpa com algodão embebido em álcool 70° e seca. A seguir, uma gota de cada extrato alergênico foi colocada nos locais previamente marcados com uma caneta de escrita permanente. Utilizando-se um puntor, a camada mais superficial da pele foi levemente perfurada, atravessando-se a gota do extrato. A leitura do teste foi realizada 20 minutos após, utilizando-se um paquímetro. Foram consideradas válidas somente as pápulas com diâmetro igual ou maior que 3mm e a positividade foi estabelecida levando-se em consideração o diâmetro da pápula obtida com a histamina. Os diâmetros das pápulas foram determinados pela equação: Diâmetro da pápula = (D+d) / 2 onde D é o maior diâmetro e d é o diâmetro ortogonal da pápula, resultados fornecidos em mm. O TCI foi considerado *positivo* quando o diâmetro médio da pápula foi igual ou maior a 3 mm¹².

2.2. Teste de Contato (TC):

Foi realizado no dorso do paciente, utilizando-se bateria padrão com 30 substâncias químicas padronizadas de acordo com o Grupo Brasileiro de Estudos sobre Dermatite de Contato - GBEDC (Patchkit Standard - FDA Allergenic - Rio de Janeiro - RJ - Brasil). As substâncias foram aplicadas sob oclusão à pele do dorso do paciente utilizando-se fitas adesivas com contêntores de alumínio - *Finn Chambers* (FDA Allergenic - Rio de Janeiro - RJ - Brasil). Após 48h a fita foi retirada e realizada a primeira leitura. A segunda leitura foi realizada após 96h e a reatividade do teste foi determinada como recomendado pelo *International Contact Dermatitis Research Group - ICDRG*: (-) nenhuma reação no local da aplicação da substância; (+) eritema com algumas pápulas; (++) eritema, pápulas e vesículas; (+++) eritema, pápulas e vesículas confluentes¹³.

3. Análise Estatística:

De acordo com as variáveis analisadas, testes paramétricos (Teste t de Student e Análise de Variância) e testes não-paramétricos (Teste Qui-quadrado, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) foram utilizados. Foram consideradas estatisticamente significantes as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% (p<0,05).

Para armazenamento e análise dos dados, foram utilizados os softwares Statview 4.05 e Epi-info 6.04.

Resultados

Foram avaliados noventa dois pacientes, com média de idade de 35 (\pm 12) anos e predomínio de indivíduos do sexo feminino. Com relação à atividade profissional principal, 29% exerciam atividades domésticas e 26% eram estudantes. Outras categorias profissionais referidas neste estudo foram secretária, trabalhadores da área da saúde, trabalhadores da indústria, da construção civil e cabeleireiro, sendo estas duas últimas as profissões menos citadas (4,3%) (Tabela 1).

Com relação aos sinais e sintomas, os mais referidos pelos indivíduos avaliados neste estudo foram os relacionados

ao trato respiratório - espirros (69%), coriza (66%), obstrução nasal (62%) e prurido nasal (58%), seguidos pelas

queixas cutâneas - prurido cutâneo (61%), eritema (52%), pápulas (42%) e vesículas (36%) (Tabela 1).

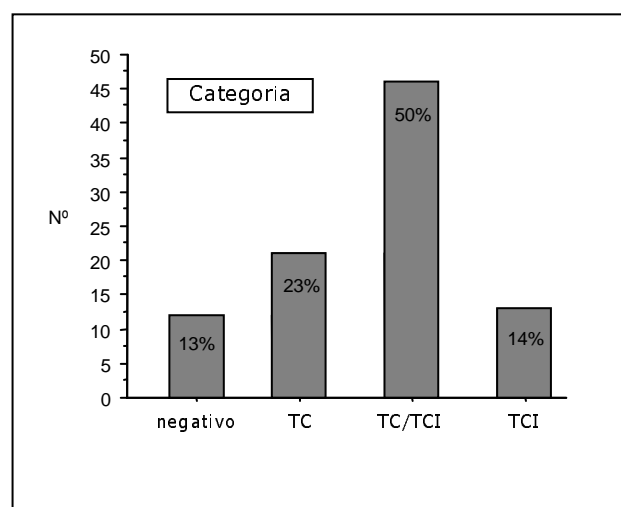
Tabela 1 - Características Clínicas e Demográficas dos Pacientes Estudados (n=92)

Características	N	%
Idade (anos)		
Média (DP)	35 (±12)	
Mediana (Vmín - Vmáx)	33,5 (18 - 65)	
Sexo		
Feminino	73	79,3
Masculino	19	20,7
Ocupação		
Atividade doméstica	27	29
Estudante	24	26
Secretária	14	15
Setor da Saúde	14	15
Trabalhador Indústria	05	5
Construção Civil	04	4,3
Cabeleireiro	04	4,3
Sinais e Sintomas		
Espirros	63	69
Coriza	61	66
Bloqueio nasal	57	62
Prurido nasal	53	58
Prurido ocular	31	34
Dispneia	19	21
Tosse	22	23
Sibilância	9	10
Prurido cutâneo	56	61
Eritema	48	52
Pápulas	39	42
Vesículas	33	36
Rinite	52	57
Asma	12	13

Os testes cutâneos foram realizados simultaneamente e as respostas cutâneas analisadas conforme procedimentos previamente estabelecidos^{12,13}. Os resultados dos testes permitiram a distribuição dos pacientes em quatro grupos: quarenta e seis pacientes (50%) apresentaram TCI e TC positivos a pelo menos um dos alérgenos testados (**grupo TCI/TC**), 21 pacientes (23%) apresentaram TC positivo a pelo menos uma substância testada (**grupo TC**), 13 pacientes (14%) apresentaram TCI positivo a pelo menos um alérgeno testado (**grupo TCI**) e doze pacientes (13%) apresentaram TC e TCI negativos para todos os alérgenos testados, grupo controle (**grupo Negativo**) (Figura 1).

Teste de Contato positivo a pelo menos uma substância ocorreu em 74% dos pacientes (Figura 2). Sulfato de níquel e timerosal foram as substâncias que estimularam as reações mais intensas (Tabela 2). Com relação ao TCI, 64% apresentaram reações positivas a pelo menos um aero-alérgeno, como mostrado na figura 2. O *D. pteronyssinus* estimulou as maiores respostas cutâneas (14% dos indivíduos com diâmetro de pápulas entre 13 e 18mm) (Tabela 3). Não houve diferença significativa na média das pápulas induzidas pela histamina entre os quatro grupos. Também não houve diferença significativa na média das pápulas induzidas pelos antígenos de *D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis* nos grupos de indivíduos sensíveis (Anova).

Figura 1 - Grupos de pacientes de acordo com a positividade dos testes cutâneos (n = 92).



TC: Teste de contato, TCI: Teste cutâneo de leitura imediata, TC/TCI: ambos

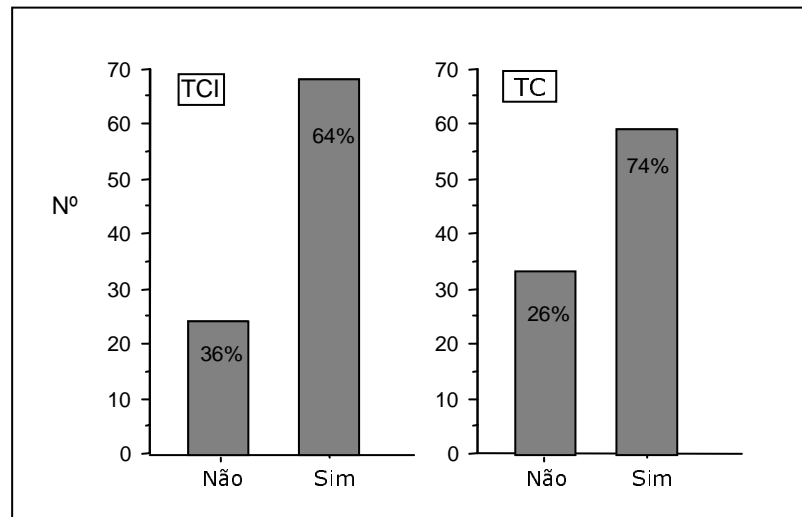


Figura 2 - Distribuição dos pacientes de acordo com a positividade aos Testes Cutâneos de Leitura Imediata (TCI) e de Contato (TC) (n = 92).

Tabela 2 - Frequência de positividade aos alérgenos do Teste de Contato (n = 92)

ANTÍGENOS	POSITIVOS N (%)			NEGATIVOS N (%)
	(+)	(++)	(+++)	
Sulfato níquel	16 (17)	17 (19)	10 (11)	49 (53)
Timerosal	9 (10)	7 (8)	10 (11)	66 (71)
Parafenilenodiamina	8 (9)	0 (0)	0 (0)	84 (91)
Perfume mix	8 (9)	3 (3)	0 (0)	81 (88)
Bálsamo do peru	7 (8)	1 (1)	0 (0)	84 (91)
Cloreto de Cobalto	6 (7)	3 (3)	1 (1)	82 (89)
Paraben mix	6 (7)	0 (0)	0 (0)	86 (93)
Neomicina	6 (7)	0 (0)	0 (0)	86 (93)
Bicromato de Potássio	4 (4)	2 (2)	0 (0)	86 (93)
Quinolina	4 (4)	3 (3)	0 (0)	86 (93)
PPD mix	4 (4)	0 (0)	0 (0)	88 (96)
Colofônio	3 (3)	1 (1)	0 (0)	88 (96)
Nitrofurazona	3 (3)	0 (0)	0 (0)	89 (97)
Benzocaina	3 (3)	0 (0)	0 (0)	89 (97)
Carba mix	3 (3)	0 (0)	0 (0)	89 (97)
Tiuram	2 (2)	0 (0)	0 (0)	90 (98)
Terebintina	2 (2)	1 (1)	0 (0)	89 (97)
Resina	2 (2)	2 (2)	0 (0)	88 (96)
Lanolina	2 (2)	1 (1)	0 (0)	89 (97)
Hidroquinona	2 (2)	0 (0)	0 (0)	90 (98)
Kathon CG	1 (1)	1 (1)	0 (0)	90 (98)
Etilenodiamina	1 (1)	0 (0)	0 (0)	91 (99)
Prometazina	1 (1)	0 (0)	0 (0)	91 (99)
Mercapto	1 (1)	0 (0)	0 (0)	91 (99)

Tabela 3 - Frequência de positividade aos diferentes alérgenos no Teste de Leitura Imediata (TCI)

ANTÍGENOS	POSITIVO N (%)			NEGATIVO N (%)
	3 a 7 mm	8 a 12 mm	13 a 18 mm	
Der p	19 (21)	22 (24)	13 (14)	38 (41)
Der f	24 (26)	21 (23)	4 (4)	43 (47)
Blo T	31 (34)	7 (8)	4 (4)	42 (47)
Pó domiciliar	17 (18)	0 (0)	0 (0)	75 (82)
<i>B. germanica</i>	8 (9)	0 (0)	0 (0)	84 (91)
<i>P. americana</i>	6 (7)	0 (0)	0 (0)	86 (93)
Epitélio de cão	4 (4)	0 (0)	0 (0)	88 (96)
Epitélio de gato	4 (4)	0 (0)	0 (0)	88 (96)
<i>Culex pipens</i>	4 (4)	0 (0)	0 (0)	88 (96)
<i>S. invicta</i>	4 (4)	0 (0)	0 (0)	88 (96)
<i>Cândida albicans</i>	3 (3)	0 (0)	0 (0)	89 (97)
Amendoim	2 (2)	0 (0)	0 (0)	90 (98)
α -lactoalbumina	2 (2)	0 (0)	0 (0)	90 (98)
β -lactoglobulina	1 (1)	0 (0)	0 (0)	91 (99)
Histamina	74 (80)	18(20)	0(0)	0(0)

A frequência de positividade às substâncias no TC não apresentou diferença significativa quando foram comparados os dois grupos de indivíduos sensibilizados (grupos TC e TCI/TC). Na tabela 4 estão relacionadas as substâncias que apresentaram as maiores frequências de positividade e os valores de p obtidos ao comparar os grupos de interesse.

Tabela 4 - Frequência de positividade ao TC de acordo com os grupos de sensibilização

Substâncias	TC	TCI/TC	p (Qui-quadrado)
Sulfato de níquel	71%	61%	0,4
Timerosal	43%	35%	0,5
Cloreto de cobalto	24%	11%	0,3
Perfume mix	14%	17%	0,9
Bálsamo do peru	9,5%	11%	0,7
Para-fenilenodiamina	5%	15%	0,4

Os pacientes avaliados apresentaram sintomas e sinais típicos das doenças atópicas (rinite alérgica e/ou asma atópica) e de dermatite de contato alérgica (tabela 1). As respostas cutâneas simultaneamente positivas aos testes realizados, aparentemente não interferiram nas manifestações clínicas das doenças.

Discussão

Neste estudo foram identificados 46 pacientes com hipersensibilidades do Tipo I e do Tipo IV concomitante (grupo TCI/TC), representando 50% dos indivíduos estudados. Estes dados sugerem que sensibilizações concomi-

tantes não são raras e que reações mediadas por mecanismos opostos podem ser desencadeadas em um mesmo indivíduo, simultaneamente.

Com relação à idade, os pacientes do grupo TCI/TC eram mais jovens (31 ± 10 anos) que os do grupo TC (39 ± 12 anos) ($p = 0,01$), provavelmente refletindo a época da vida em que ocorreu a sensibilização. Não houve diferença significativa entre os grupos de acordo com a atividade profissional, embora a maioria desempenhava funções domiciliares ou eram estudantes, dois tipos de atividades que favorecem exposição contínua a aero-alérgenos e sensibilizadores do tipo tardio.

Observou-se predomínio significativo de indivíduos do sexo feminino nos grupos TC e TCI/TC. A maior exposição das mulheres a certas substâncias e subsequente sensibilização do tipo tardio poderia explicar tal achado¹⁴. Este estudo permitiu também observar que o sulfato de níquel foi a substância de contato responsável pela maior frequência de sensibilizações (47%). O sulfato de níquel tem sido responsabilizado por grande parte das reações positivas em diferentes regiões, especialmente entre as mulheres¹⁵. Ele é um metal branco largamente encontrado em bijuterias e peças de adorno feminino¹⁶. A exposição frequente deste grupo a estes objetos pode explicar estes dados, embora o uso de *piercings* e outros objetos de metal por indivíduos do sexo masculino possam modificar esta estatística num futuro próximo¹⁷.

No presente estudo foi possível observar a identificação de substâncias capazes de estimular, em alguns indivíduos, reações de forte intensidade sendo o sulfato de níquel, o timerosal e o cloreto de cobalto, as mais importantes. Este dado foi concordante com os descritos por outros^{18, 19}.

Com relação à hipersensibilidade do tipo I, 64% dos pacientes demonstraram sensibilização a pelo menos um aero-alérgeno e os ácaros da poeira domiciliar foram os principais sensibilizadores. A frequência de positividade ao TCI observada aqui revelou que os extratos alérgênicos de *D. pteronyssinus* (59%), *D. farinae* (53%) e de *Blomia tropi-*

calis (45%) foram os responsáveis pelo maior número de respostas positivas e os que estimularam os maiores diâmetros de pápulas, semelhante ao relatado por outros autores²⁰⁻²². Não houve diferença significativa em relação ao diâmetro das pápulas apresentadas pelos indivíduos dos grupos TCI/TC e TCI, sugerindo que a sensibilização simultânea não influencia a expressão da resposta cutânea mediada por IgE/histamina.

Estudos recentes têm proposto um papel imunorregulador para a histamina no sistema imunológico. Jutel et al demonstraram ser a histamina importante na maturação de células dendríticas, na regulação de células Th1 e Th2 e nas respostas anticórpicas dependentes de isotipo, associada a ligação a um de seus quatro receptores específicos. A histamina potencializa as respostas do tipo Th1 pela da ativação do receptor tipo 1 de histamina (H1R) enquanto que ambos os tipos de respostas, Th1 e Th2, são reguladas negativamente pela ativação do H2R²³. Não foram observadas diferenças significativas nas respostas cutâneas à histamina. Indivíduos sensibilizados apresentaram respostas positivas indicando que a capacidade de reagir frente à histamina não foi modificada nem mesmo nos indivíduos do grupo TCI/TC e que um eventual efeito modulador nos indivíduos com padrão de resposta IgE/histamina (grupo TCI e grupo TCI/TC) não foi observado. Os indivíduos do grupo negativo também apresentaram respostas positivas à histamina, de maneira semelhante aos indivíduos dos grupos sensibilizados.

Este estudo demonstrou a ocorrência simultânea de hipersensibilidades do tipo imediato (perfil Th2) e do tipo tardio (perfil Th1). Estes dados indicam que, nestes pacientes, os mecanismos imunológicos envolvidos em um tipo de sensibilização não afetaram nem o desenvolvimento/desencadeamento do outro tipo. Provavelmente, a regulação mútua das células Th1/Th2 não é um fenômeno absoluto e definitivo, apesar do efeito inibitório cruzado exercido pelas citocinas produzidas por estas células. Já está bem estabelecido que IFN- γ inibe a proliferação de células Th2²⁴, enquanto IL-4, uma citocina produzida por células Th2, apresenta efeito supressor na produção de citocinas pelas células Th1²⁵.

Os dados apresentados por este estudo, aparentemente contraditórios, indicam uma maior complexidade nos eventos imunológicos envolvidos no equilíbrio Th1/Th2. A diferenciação exclusiva e o controle inibitório mútuo provavelmente estão sob controle de mecanismos regulatórios importantes. A compartimentalização da resposta imune para diferentes antígenos é um fenômeno descrito para algumas doenças infecciosas²⁶ e é uma possibilidade para explicar os resultados por nós encontrados já que as doenças atópicas estudadas (rinite alérgica e asma) e a dermatite de contato alérgica são desordens que atingem diferentes órgãos e são desencadeadas por alérgenos diferentes.

A caracterização dos subtipos de linfócitos T CD4+ significou um avanço importante que contribuiu não só para o entendimento da imunopatogênese de várias doenças, mas tem colaborado para o desenvolvimento de tecnologias empregadas, ainda de modo experimental, na modulação de respostas aberrantes e no re-estabelecimento do equilíbrio imunológico²⁷.

Apesar disto, dados como os apontados no presente estudo e alguns apresentados por outros autores, indicam que o paradigma Th1/Th2 não tem sido suficiente para explicar certos achados controversos, inclusive no que se refere às doenças atópicas. Kimura et al encontraram aumento na produção de IFN- γ por células mononucleares do sangue periférico (PBMC) estimuladas com antígenos de *D. farinae* em crianças atópicas²⁸. Da mesma forma, uma pesquisa experimental utilizando modelo murino de asma demonstrou que células Th1 de memória ativadas por antígeno e IL-18 foram capazes de induzir inflamação brônquica

grave e hiper-reatividade em animais²⁹, sugerindo a presença de padrão Th1 de resposta.

O equilíbrio Th1/Th2 parece ser dinâmico, mas aparentemente funciona sob importante mecanismo regulatório²⁵. Novas pesquisas poderão esclarecer se o desequilíbrio no balanço Th1/Th2 é o principal fenômeno envolvido no desenvolvimento das doenças alérgicas ou se apenas representa a consequência de um fenômeno básico responsável pelo aparecimento destas doenças.

Estudos mais detalhados dos mecanismos envolvidos nestes fenômenos já estão em andamento e certamente poderão fornecer maiores informações a respeito de todos os dados aparentemente contraditórios encontrados neste trabalho.

Referências

- Pichler, WJ. Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:373-397.
- Bettiol J, Bartsch P, Louis R, De Groote D, Gevaerts Y, Louis E et al - Cytokine production from peripheral whole blood in atopic and non-atopic asthmatics: relationship with blood and sputum eosinophilia and serum IgE levels. *Allergy* 2000; 55: 1134-1141.
- Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N. Engl J Med* 1999; 341: 1817-1828.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986; 136:2348-2357.
- Umetsu DT, Jabara HH, DeKruyff RH, Abbas AK, Abrams JS, Geha RS. Functional heterogeneity among human inducer T cell clones. *J Immunol*. 1988; 140:4211-4216.
- Roge L. Regulation of IL-12 receptor expression in developing T helper cell subsets. *Immunol*. 1998; 6: 142-145.
- Scott P, Pearce E, Cheever AW, Coffman RL, Sher A. Role of cytokines and CD4+ T cell subsets in the regulation of parasite immunity and disease. *Immunol Rev* 1989; 112:161-182.
- Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:399-408.
- Martin S, Lappin MB, Kohler J, Delattre V, Leicht C, Preckel T, et al. Peptide immunization indicates that CD8+ T cells are the dominant effector cells in trinitrophenyl-specific contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol* 2000; 115:260-266.
- Falsafi-Amin H, Lundeborg L, Bakhiet M, Nordlind K. Early DNA synthesis and cytokine expression in the nickel activation of peripheral blood mononuclear cells in nickel-allergic subjects. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000; 23:170-176.
- Maggi E, Del Prete G, Macchia D, Parronchi P, Tiri A, Chretien I, et al. Profiles of lymphokines activities and helper function for IgE in human T cell clones. *Eur J Immunol*. 1988; 18:1045-1050.
- Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Skin tests used in type I allergy testing position paper. *Allergy* 1989; 44: 1-59.
- Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S, Frosch PJ, Goh CL, Hannuksela M, et al - The International Contact Dermatitis Research Group. Proposal for a revised international standard series of patch tests. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 121-123.
- Akasya-Hillenbrand E, Ozkaya-Bayazit E. Patch test results in 542 patients with suspected contact dermatitis in Turkey. *Contact Dermatitis* 2002; 46:17-23.
- Uter W, Pfahlberg A, Gefeller O, Geier J, Schnuch A. Risk factors for contact allergy to nickel - results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 2003; 48:33-38.
- Greig JE, Carson CF, Stuckey MS, Riley TV. Prevalence of delayed hypersensitivity to the European standard series in a self-selected population. *Australas J Dermatol* 2000; 41:86-89.
- Ehrlich A, Kucenic M, Belsito DV. Role of body piercing in the induction of metal allergies. *Am J Contact Dermat*. 2001; 12: 151-155.
- Dickel H, Taylor JS, Evey P, Merk HF. Comparison of patch test results with a standard series among white and black racial groups. *Am J Contact Dermat* 2001; 12:77-82.
- Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ, Lehmacher W, Aberer W, et al - National rates and regional differences in sensitization to allergens of the standard series. Population-adjusted frequencies of sensitization (PAFS) in 40,000 patients from a

- multicenter study (IVDK). *Contact Dermatitis* 1997; 37: 200-209.
20. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Atta AM, Taketomi EA, Silva DA, et al - Association between mite allergen (Der p 1, Der f 1, Blo t 5) levels and microscopic identification of mites or skin prick test results in asthmatic subjects. *Int Arch Allergy Immunol.* 2002; 129:237-241.
 21. Liam CK, Loo KL, Wong CM, Lim KH, Lee TC. Skin prick test reactivity to common aeroallergens in asthmatic patients with and without rhinitis. *Respirology* 2002; 7:345-350.
 22. Sener O, Kim YK, Ceylan S, Ozanguc N, Yoo TJ. Comparison of skin tests to aeroallergens in Ankara and Seoul. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2003; 13:202- 208.
 23. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Immune regulation by histamine. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14:735-740.
 24. Fernandez-Botran R, Sanders VM, Mosmann TR, Vitetta ES. Lymphokine-mediated regulation of the proliferative response of clones of T helper 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 1988; 168:543-558.
 25. Maldonado RA, Irvine DJ, Schreiber R, Glimcher LH. A role for the immunological synapse in lineage commitment of CD4 lymphocytes. *Nature* 2004; 431:527-532.
 26. Pearce EJ, Reiner SL. Induction of Th2 response in infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 1995; 7:497-504.
 27. Whary MT, Fox JG. Th1-mediated pathology in mouse models of human disease is ameliorated by concurrent Th2 responses to parasite antigens. *Curr Top Med Chem* 2004; 4:531-538.
 28. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Unique profile of IL-4 and IFN-gamma production by peripheral blood mononuclear cells in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 238-244.
 29. Sugimoto T, Ishikawa Y, Yoshimoto T, Hayashi N, Fujimoto J, Nakanishi K. Interleukin 18 acts on memory T helper cells type 1 to induce airway inflammation and hyperresponsiveness in a naive host mouse. *J Exp Med* 2004; 199: 535-545.

Correspondência:

Luane Marques de Mello

Alameda Júlio César Rezende nº 25 - Bairro Estados Unidos

38017-100 - Uberaba - MG - Brasil

Fone: 0XX-34-3312.6652

E-mail: luane.marques@terra.com.br