



## ***Mecanismos Celulares na Dermatite de Contato Alérgica***

Mateus Eibeiro Vasconcelos Rezende, Andreza Junqueira Foureaux, Luciana Ferreira dos Santos, Ana Raquel Campos de Almeida Barboza, Lígia Lopes Ribeiro, Nathalia Telles Paschoal Santos, Aurora Tatiana Soares da Rocha, Paula Taciana Soares da Rocha, Elizabete da Silva Dantas de Jesus, Bárbara Eliana de Moura Lopes, Camilo Isaac Milagres, Cristiane Carvalho Gama Lage Tostes, Isabela Guerra Zucoli, Liliane de Oliveira Melo, Laura Guimarães Távora de Oliveira, Liliane de Oliveira Melo, Isabela Guerra Zucoli, Camilo Isaac Milagres, Gabriela Rissato Pereira dos Santos, Júlia Tamiozzo Benini

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

**Objetivo:** O objetivo do artigo é elucidar os mecanismos celulares subjacentes à dermatite de contato alérgica, visando identificar potenciais alvos terapêuticos para melhorar o tratamento dessa condição cutânea. **Metodologia:** A revisão integrativa aborda os avanços recentes na metrologia, destacando métodos de medição, instrumentação e técnicas analíticas emergentes, visando uma compreensão abrangente das práticas e tendências atuais nesse campo crucial para diversas áreas, como ciência, tecnologia e indústria. Essa abordagem oferece insights valiosos para aprimorar a precisão, confiabilidade e inovação na metrologia, impulsionando o desenvolvimento de novas soluções e aplicações em diversos setores. **Resultados:** Os resultados revelam uma ampla gama de avanços na metrologia, incluindo desenvolvimentos significativos em métodos de medição de alta precisão, avanços na instrumentação e implementação de técnicas analíticas inovadoras, demonstrando o progresso contínuo na busca por maior confiabilidade e precisão nas medições. Esses resultados destacam a importância da metrologia como base fundamental para a qualidade e inovação em diversas áreas científicas e tecnológicas. **Conclusão:** A compreensão dos intrincados mecanismos celulares na dermatite de contato alérgica oferece promissoras perspectivas terapêuticas, destacando a necessidade contínua de pesquisas para validar e explorar novos alvos terapêuticos, visando melhorar o manejo e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição cutânea.

**Palavras-chave:** Resposta Imune; Citocinas; Inflamação; Patogênese.

# Cellular Mechanisms in Allergic Contact Dermatitis

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of the article is to elucidate the cellular mechanisms underlying allergic contact dermatitis, aiming to identify potential therapeutic targets to improve the treatment of this skin condition. **Methodology:** The integrative review addresses recent advances in metrology, highlighting measurement methods, instrumentation, and emerging analytical techniques, aiming for a comprehensive understanding of current practices and trends in this crucial field for various areas such as science, technology, and industry. This approach provides valuable insights to enhance precision, reliability, and innovation in metrology, driving the development of new solutions and applications across various sectors. **Results:** The findings reveal a wide range of advances in metrology, including significant developments in high-precision measurement methods, advancements in instrumentation, and the implementation of innovative analytical techniques, demonstrating continuous progress in the pursuit of greater reliability and precision in measurements. These results underscore the importance of metrology as a fundamental basis for quality and innovation in various scientific and technological areas. **Conclusion:** Understanding the intricate cellular mechanisms in allergic contact dermatitis offers promising therapeutic perspectives, highlighting the ongoing need for research to validate and explore new therapeutic targets, aiming to improve the management and quality of life of patients affected by this skin condition.

**Keywords:** Immune Response; Cytokines; Inflammation; Pathogenesis.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 20 de Dezembro e publicado em 30 de Janeiro de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n1p2229-2247>

**Autor correspondente:** Mateus Eibeiro Vasconcelos Rezende

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **INTRODUÇÃO**

A dermatite de contato alérgica é caracterizada por uma resposta imunológica de hipersensibilidade do tipo IV, mediada por células, que ocorre após exposição a um alérgeno específico. Os queratinócitos da epiderme desempenham um papel crucial na detecção e na resposta inicial ao alérgeno, atuando como sentinelas do sistema imunológico cutâneo. Após o reconhecimento do alérgeno, os queratinócitos produzem e liberam uma variedade de mediadores inflamatórios, citocinas e quimiocinas, que recrutam e ativam outras células imunes na derme adjacente<sup>4,3</sup>.

As células dendríticas, especialmente as dendríticas dérmicas (DDCs), desempenham um papel fundamental na apresentação de antígenos aos linfócitos T, desencadeando uma resposta imune adaptativa específica para o alérgeno. Essas células capturam e processam os alérgenos e migram para os linfonodos locais, onde apresentam os antígenos aos linfócitos T ingênuos, desencadeando sua ativação e diferenciação em linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos para o alérgeno<sup>4,2</sup>.

Os linfócitos T desempenham um papel central na patogênese da dermatite de contato alérgica, com os linfócitos T CD4+ predominantemente envolvidos na resposta imune mediada por citocinas e os linfócitos T CD8+ desempenhando um papel mais proeminente na resposta imune citotóxica. Essas células liberam uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), interleucina-4 (IL-4) e interleucina-17 (IL-17), que recrutam e ativam outras células inflamatórias, como macrófagos, eosinófilos e neutrófilos, amplificando a resposta inflamatória na pele<sup>4,8</sup>.

Além disso, a interação entre células imunes e queratinócitos leva à produção aumentada de moléculas de adesão e mediadores pró-inflamatórios, contribuindo para a amplificação e perpetuação da resposta inflamatória na pele afetada. Essa cascata de eventos celulares desencadeia uma série de alterações histopatológicas características da dermatite de contato alérgica, incluindo edema, infiltrado inflamatório dérmico e epiderme hiperplásica, resultando nos sinais clínicos típicos de eritema, edema, vesículas e prurido<sup>4,1</sup>.

Assim, a dermatite de contato alérgica é uma condição complexa e multifacetada, influenciada por uma variedade de mecanismos celulares envolvidos na

resposta imunológica e inflamatória cutânea. Uma compreensão aprofundada desses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento dessa condição dermatológica comum<sup>4,5</sup>.

## **METODOLOGIA**

A questão central desta revisão integrativa é identificar e analisar os mecanismos celulares envolvidos na dermatite de contato alérgica. Buscaremos compreender os processos celulares subjacentes à resposta imune que desencadeia essa condição dermatológica.

Foi realizada uma busca sistemática nas principais bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science. Os termos de busca utilizados incluíram combinações de palavras-chave relacionadas à dermatite de contato alérgica e mecanismos celulares, tais como "dermatite de contato alérgica", "alergia cutânea", "hipersensibilidade tipo IV", "mecanismos celulares", "células imunes" e "inflamação cutânea". Foram incluídos estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises que abordassem os mecanismos celulares na dermatite de contato alérgica. A busca foi restrita a artigos publicados nos últimos 10 anos para garantir a inclusão das evidências mais recentes.

Os estudos identificados foram inicialmente avaliados com base em seus títulos e resumos para determinar sua relevância para a questão de pesquisa. Os critérios de inclusão foram definidos previamente e incluíram estudos que investigassem os mecanismos celulares envolvidos na dermatite de contato alérgica em humanos ou modelos animais. Foram excluídos estudos que não estivessem relacionados ao tema, como relatos de casos isolados ou estudos em outras condições dermatológicas.

Os dados relevantes foram extraídos dos estudos incluídos utilizando um formulário padronizado. As informações coletadas incluíram características do estudo (autor, ano de publicação, país de origem), características dos participantes (idade, sexo, diagnóstico), métodos utilizados para investigar os mecanismos celulares, principais achados e conclusões dos estudos.

Os dados foram analisados qualitativamente para identificar os principais mecanismos celulares envolvidos na dermatite de contato alérgica, incluindo a ativação

e migração de células imunes, a liberação de mediadores inflamatórios e a resposta imune específica. Os resultados foram sintetizados e apresentados de forma clara e concisa, utilizando tabelas e texto descritivo.

A qualidade da evidência foi avaliada utilizando ferramentas apropriadas, como a escala GRADE, para classificar a certeza das evidências e a força das recomendações. Foram considerados critérios de confiabilidade, validade, precisão e aplicabilidade dos estudos incluídos.

Esta metodologia foi adotada para fornecer uma análise abrangente e atualizada dos mecanismos celulares na dermatite de contato alérgica, visando contribuir para uma melhor compreensão dessa condição dermatológica e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes.

## **RESULTADOS**

Os queratinócitos, sendo as células mais abundantes na camada mais externa da pele, desempenham um papel crucial na resposta alérgica cutânea. Quando expostos a alérgenos, como produtos químicos ou substâncias irritantes, os queratinócitos reconhecem esses agentes através de receptores específicos em sua membrana celular. Em resposta a essa exposição, os queratinócitos ativam vias de sinalização intracelular que levam à produção e liberação de uma variedade de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas pró-inflamatórias (como interleucinas e fator de necrose tumoral alfa) e quimiocinas (como IL-8), bem como moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1<sup>4,1,8</sup>.

Esses mediadores inflamatórios têm várias funções na resposta alérgica cutânea. Eles recrutam outras células do sistema imunológico para o local da inflamação, como células dendríticas, linfócitos T e células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos. Além disso, esses mediadores podem aumentar a permeabilidade dos vasos sanguíneos locais, permitindo a migração de células imunes para a área afetada<sup>3,6,9</sup>.

A expressão aumentada de moléculas de adesão pelos queratinócitos facilita a adesão e a migração de células imunes para a pele, contribuindo para a formação do infiltrado inflamatório característico observado na dermatite de contato alérgica. Além disso, os queratinócitos também desempenham um papel na regulação da resposta

imune adaptativa, apresentando antígenos aos linfócitos T na pele e contribuindo para a ativação e diferenciação dessas células<sup>4,7,2</sup>.

Essa interação dinâmica entre queratinócitos e células do sistema imunológico é essencial para a resposta alérgica cutânea e desempenha um papel fundamental na patogênese da dermatite de contato alérgica. Compreender esses mecanismos celulares é crucial para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes para o tratamento dessa condição dermatológica comum<sup>8,3,6</sup>.

A produção de mediadores inflamatórios e a expressão de moléculas de adesão pelos queratinócitos são eventos essenciais na resposta alérgica cutânea. Após a exposição a alérgenos, os queratinócitos desencadeiam uma resposta imediata, liberando citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-18) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que amplificam a resposta inflamatória. Essas citocinas têm efeitos pleiotrópicos, estimulando a ativação de outras células imunes, promovendo a inflamação e induzindo a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, facilitando a migração de células imunes para o local da inflamação<sup>7,2,1</sup>.

Além disso, os queratinócitos também expressam moléculas de adesão, como ICAM-1 (molécula de adesão intercelular) e VCAM-1 (molécula de adesão vascular), que facilitam a adesão e a migração de células imunes, como neutrófilos, linfócitos e macrófagos, para a pele inflamada. Essas moléculas de adesão são essenciais para a interação entre queratinócitos e células imunes durante a resposta alérgica cutânea e desempenham um papel crucial na amplificação e perpetuação da inflamação<sup>6,4,5</sup>.

Além disso, os queratinócitos também desempenham um papel na modulação da resposta imune adaptativa. Eles atuam como células apresentadoras de antígeno, capturando e processando alérgenos e apresentando fragmentos de antígenos aos linfócitos T na pele. Isso desencadeia a ativação e diferenciação de linfócitos T específicos para o alérgeno, amplificando ainda mais a resposta imune e inflamatória na pele afetada pela dermatite de contato alérgica<sup>7,2,3</sup>.

Portanto, a produção de mediadores inflamatórios e a expressão de moléculas de adesão pelos queratinócitos desempenham papéis essenciais na resposta alérgica cutânea, contribuindo para a inflamação localizada e para a ativação do sistema imune adaptativo. O entendimento desses processos é fundamental para o desenvolvimento

de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento da dermatite de contato alérgica<sup>6,4,8</sup>.

A interação entre os queratinócitos e as células imunes desempenha um papel fundamental na dermatite de contato alérgica. Durante a resposta alérgica cutânea, os queratinócitos interagem de maneira dinâmica e complexa com outras células do sistema imunológico, como células dendríticas, linfócitos T e células inflamatórias, desempenhando papéis cruciais na amplificação e modulação da resposta inflamatória<sup>9,2,6</sup>.

As células dendríticas são responsáveis pela captura e processamento de antígenos alérgicos na pele. Após a exposição aos alérgenos, as células dendríticas migram para os linfonodos locais, onde apresentam os antígenos aos linfócitos T, desencadeando uma resposta imune adaptativa. Os queratinócitos podem influenciar a função das células dendríticas, modulando sua atividade e promovendo a apresentação de antígenos<sup>4,3,2</sup>.

Além disso, os queratinócitos interagem com os linfócitos T na pele, tanto os linfócitos T CD4+ (auxiliares) quanto os linfócitos T CD8+ (citotóxicos), desempenhando papéis na ativação e diferenciação dessas células. Os linfócitos T liberam citocinas pró-inflamatórias em resposta à interação com os queratinócitos, amplificando a resposta inflamatória cutânea<sup>7,5</sup>.

Essa interação entre queratinócitos e células imunes é essencial para a resposta alérgica cutânea. Os queratinócitos atuam como reguladores importantes da resposta imune na pele, coordenando a inflamação localizada e contribuindo para a ativação e recrutamento de células imunes para o local da lesão. Portanto, compreender esses mecanismos de interação é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento da dermatite de contato alérgica<sup>8,3,5</sup>.

### **Contribuição das células dendríticas à patogênese da dermatite de contato alérgica**

As células dendríticas (CDs) cutâneas são cruciais na patogênese da dermatite de contato alérgica (DCA), pois são as principais células responsáveis pela detecção e processamento de antígenos alérgicos na pele. Existem diferentes subtipos de CDs na pele, incluindo as CDs dérmicas e as CDs epidérmicas, cada uma com funções específicas

na resposta imune cutânea<sup>8,2,4</sup>.

As CDs dérmicas estão localizadas na derme e desempenham um papel importante na captura de antígenos e na ativação de células imunes na pele. Elas possuem prolongamentos dendríticos que penetram entre os queratinócitos da epiderme, permitindo-lhes detectar e capturar antígenos alérgicos que penetram na pele através da barreira cutânea. Após a captura de antígenos, as CDs dérmicas internalizam e processam esses antígenos, fragmentando-os em peptídeos que podem ser apresentados aos linfócitos T na pele ou nos linfonodos<sup>9,2,1</sup>.

Por outro lado, as CDs epidermais residem na camada basal da epiderme e desempenham um papel na vigilância imunológica da pele. Elas têm a capacidade de capturar antígenos diretamente na superfície da pele e de migrar para os linfonodos locais para apresentar esses antígenos aos linfócitos T. Além disso, as CDs epidermais são essenciais na manutenção da tolerância imunológica na pele, ajudando a prevenir respostas alérgicas excessivas ou inadequadas<sup>3,2,7</sup>.

A interação entre os diferentes subtipos de CDs na pele é crucial para a resposta imune eficaz contra os alérgenos. As CDs dérmicas capturam e processam os antígenos alérgicos, enquanto as CDs epidermais desempenham um papel na apresentação desses antígenos aos linfócitos T na pele e nos linfonodos. Essa interação coordenada entre os subtipos de CDs é essencial para iniciar e regular a resposta imune adaptativa na DCA. Portanto, compreender as funções específicas dos diferentes subtipos de CDs na pele é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento da DCA<sup>2,4,2,8</sup>.

As células dendríticas (CDs) cutâneas são cruciais na patogênese da dermatite de contato alérgica (DCA), pois são as principais células responsáveis pela detecção e processamento de antígenos alérgicos na pele. Existem diferentes subtipos de CDs na pele, incluindo as CDs dérmicas e as CDs epidermais, cada uma com funções específicas na resposta imune cutânea<sup>4,2,6</sup>.

As CDs dérmicas estão localizadas na derme e desempenham um papel importante na captura de antígenos e na ativação de células imunes na pele. Elas possuem prolongamentos dendríticos que penetram entre os queratinócitos da epiderme, permitindo-lhes detectar e capturar antígenos alérgicos que penetram na

pele através da barreira cutânea. Após a captura de antígenos, as CDs dérmicas internalizam e processam esses antígenos, fragmentando-os em peptídeos que podem ser apresentados aos linfócitos T na pele ou nos linfonodos<sup>7,4,6</sup>.

Por outro lado, as CDs epidermais residem na camada basal da epiderme e desempenham um papel na vigilância imunológica da pele. Elas têm a capacidade de capturar antígenos diretamente na superfície da pele e de migrar para os linfonodos locais para apresentar esses antígenos aos linfócitos T. Além disso, as CDs epidermais são essenciais na manutenção da tolerância imunológica na pele, ajudando a prevenir respostas alérgicas excessivas ou inadequadas<sup>6,2,8</sup>.

A interação entre os diferentes subtipos de CDs na pele é crucial para a resposta imune eficaz contra os alérgenos. As CDs dérmicas capturam e processam os antígenos alérgicos, enquanto as CDs epidermais desempenham um papel na apresentação desses antígenos aos linfócitos T na pele e nos linfonodos. Essa interação coordenada entre os subtipos de CDs é essencial para iniciar e regular a resposta imune adaptativa na DCA. Portanto, compreender as funções específicas dos diferentes subtipos de CDs na pele é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento da DCA<sup>1,4,3,8</sup>.

As células dendríticas (CDs) desempenham um papel essencial na indução e regulação da resposta imune adaptativa na dermatite de contato alérgica (DCA). Após a captura e processamento de antígenos na pele, as CDs migram para os linfonodos locais, onde apresentam esses antígenos aos linfócitos T, desencadeando uma resposta imune direcionada aos alérgenos<sup>3,2,5</sup>.

Uma vez nos linfonodos, as CDs apresentam fragmentos de antígenos aos linfócitos T por meio das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal classe II (MHC-II), iniciando a ativação dessas células. Os linfócitos T ativados proliferam e se diferenciam em subpopulações efetoras, como os linfócitos T auxiliares (CD4+) e os linfócitos T citotóxicos (CD8+), que coordenam e executam a resposta imune contra os alérgenos<sup>8,6,7</sup>.

Além disso, as CDs desempenham um papel na regulação da resposta imune, ajudando a modular a magnitude e a qualidade da resposta imune adaptativa na pele. Elas podem secretar citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL-12, IL-23), que

promovem a ativação e diferenciação de linfócitos T específicos para o alérgeno. Além disso, as CDs também podem secretar citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, que ajudam a limitar a inflamação e prevenir danos teciduais excessivos<sup>3,6,4,8</sup>.

Essa interação entre as CDs e os linfócitos T é crucial para a coordenação e eficácia da resposta imune adaptativa contra os alérgenos na DCA. As CDs desempenham um papel central na iniciação da resposta imune e na modulação da inflamação cutânea, influenciando o desenvolvimento e a progressão da dermatite de contato alérgica. Portanto, compreender o papel das células dendríticas na patogênese da DCA é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento dessa condição dermatológica comum. O entendimento dos mecanismos envolvidos na interação entre as CDs e os linfócitos T pode abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais específicos e direcionados para a DCA<sup>1,3,5,7</sup>.

### **Resposta dos linfócitos T na dermatite de contato alérgica**

A ativação e diferenciação de linfócitos T específicos para o alérgeno são eventos fundamentais na resposta imune na dermatite de contato alérgica (DCA). Após a exposição a um alérgeno, as células dendríticas (CDs) capturam e processam os antígenos, apresentando fragmentos deles aos linfócitos T na pele ou nos linfonodos locais<sup>9,11</sup>.

Os linfócitos T específicos para o alérgeno, uma vez ativados pela apresentação antigênica das CDs, iniciam uma série de eventos que resultam em sua proliferação e diferenciação em subpopulações efetoras. Os linfócitos T CD4+ (T auxiliares) são particularmente importantes na DCA. Essas células podem diferenciar-se em subtipos distintos, como os linfócitos T CD4+ tipo 1 (Th1), linfócitos T CD4+ tipo 2 (Th2) e linfócitos T CD4+ tipo 17 (Th17), dependendo do perfil de citocinas presente no microambiente<sup>10,12</sup>.

Os linfócitos T CD4+ tipo 1 (Th1) são conhecidos por secretar citocinas como interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), que promovem respostas imunes mediadas por células, como a ativação de macrófagos. Por outro lado, os linfócitos T CD4+ tipo 2 (Th2) secretam citocinas como interleucina-4 (IL-4), associada à inflamação eosinofílica e à produção de IgE. Já os linfócitos T CD4+ tipo 17 (Th17) produzem interleucina-17 (IL-17), que

desempenham um papel na inflamação cutânea<sup>8,6</sup>.

Essas subpopulações de linfócitos T têm papéis distintos na resposta imune na DCA e contribuem para a complexidade e heterogeneidade dessa condição. Sua ativação e diferenciação são reguladas por uma variedade de sinais, incluindo citocinas, moléculas de estimulação e interações celulares. Compreender os mecanismos subjacentes à ativação e diferenciação dos linfócitos T na DCA é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento dessa condição dermatológica<sup>3,2,7,5</sup>.

A produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T desempenha um papel crucial na dermatite de contato alérgica (DCA), contribuindo para a amplificação e perpetuação da resposta inflamatória cutânea. Os linfócitos T ativados secretam uma variedade de citocinas que desempenham papéis específicos na regulação da resposta imune na pele<sup>7,4,2,9</sup>.

Uma das principais citocinas secretadas pelos linfócitos T é o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), produzido principalmente pelos linfócitos T CD4+ tipo 1 (Th1). O IFN- $\gamma$  desencadeia uma resposta imune mediada por células, estimulando a ativação de macrófagos e aumentando a expressão de moléculas de classe II do complexo de histocompatibilidade (MHC-II) nessas células apresentadoras de antígeno. Isso resulta em uma maior capacidade dos macrófagos de apresentar antígenos aos linfócitos T, amplificando a resposta imune<sup>8,5,2</sup>.

Além disso, a interleucina-4 (IL-4), produzida pelos linfócitos T CD4+ tipo 2 (Th2), está associada à inflamação eosinofílica e à produção de imunoglobulina E (IgE). A IL-4 promove a ativação de eosinófilos, células envolvidas em respostas alérgicas, e estimula a produção de IgE pelos linfócitos B, contribuindo para a reação alérgica<sup>1,5,7,8</sup>.

Outra citocina importante é a interleucina-17 (IL-17), produzida pelos linfócitos T CD4+ tipo 17 (Th17). A IL-17 desempenha um papel na indução da resposta inflamatória cutânea, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação de queratinócitos, células da pele envolvidas na resposta imune<sup>3,5,4,7</sup>.

Além das citocinas mencionadas, outros mediadores inflamatórios podem ser produzidos pelos linfócitos T e contribuem para a resposta inflamatória na dermatite de contato alérgica (DCA). Entre eles, destacam-se a interleucina-5 (IL-5), que promove a

ativação e recrutamento de eosinófilos, células envolvidas na inflamação alérgica; e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que desempenha um papel na ativação de células imunes e na amplificação da resposta inflamatória<sup>10,1,5</sup>.

A produção desses mediadores inflamatórios pelos linfócitos T é regulada por uma variedade de sinais, incluindo a interação com outras células do sistema imune, como células dendríticas, macrófagos e células B, bem como por estímulos ambientais e genéticos. Essa regulação finamente ajustada é essencial para garantir uma resposta imune eficaz contra os alérgenos, sem causar danos excessivos aos tecidos<sup>2,4,9,11</sup>.

No entanto, em condições de desregulação imunológica, como na DCA, a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T pode levar a uma resposta inflamatória descontrolada e à perpetuação da dermatite. Portanto, compreender os mecanismos que regulam a produção de citocinas pelos linfócitos T na DCA é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas e eficazes para o tratamento dessa condição dermatológica. Isso pode incluir o desenvolvimento de terapias que visam bloquear seletivamente a produção ou a ação de citocinas específicas, bem como a modulação da resposta imune por meio de agentes imunossupressores ou imunomoduladores<sup>7,4,5</sup>.

Os linfócitos T desempenham um papel fundamental na amplificação e perpetuação da resposta inflamatória cutânea na DCA. Eles recrutam outras células do sistema imune para o local da inflamação, incluindo eosinófilos, neutrófilos e mastócitos, aumentando assim a resposta inflamatória. Além disso, os linfócitos T também promovem a ativação e migração de células da pele, como queratinócitos e células dendríticas, contribuindo para a perpetuação da inflamação<sup>3,2,8</sup>.

Então, a esposta dos linfócitos T na DCA é caracterizada pela ativação e diferenciação de linfócitos T específicos para o alérgeno, produção de citocinas pró-inflamatórias e amplificação da resposta inflamatória cutânea. Esses processos desempenham um papel crucial na patogênese da DCA e são alvos potenciais para o desenvolvimento de terapias direcionadas e eficazes para o tratamento dessa condição dermatológica<sup>9,7,4</sup>.

### **Envolvimento de outras células imunes na resposta alérgica cutânea**

Na dermatite de contato alérgica, a resposta imune cutânea envolve uma

complexa interação entre diversas células do sistema imunológico. Os macrófagos, células apresentadoras de antígenos, desempenham um papel crucial na fase inicial da resposta, capturando o antígeno alergênico e apresentando-o às células T. Esse processo desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$ , que promovem a ativação de outras células imunes e a migração de leucócitos para o local da inflamação<sup>1,4,2,8</sup>.

Os eosinófilos são células efetoras importantes na resposta alérgica cutânea, sendo recrutados para o local da inflamação por quimiocinas produzidas pelos macrófagos e pelas células T ativadas. Uma vez no local, os eosinófilos liberam uma variedade de mediadores, incluindo histamina, leucotrienos e citocinas, que amplificam a resposta inflamatória. Além disso, os eosinófilos têm a capacidade de degranular e liberar proteínas tóxicas para combater parasitas, embora essa função possa ser mal direcionada na dermatite de contato alérgica, contribuindo para o dano tecidual<sup>8,3,2</sup>.

Os neutrófilos também são recrutados para o local da inflamação na dermatite de contato alérgica, onde desempenham um papel importante na eliminação de patógenos. No entanto, em excesso, a liberação de enzimas proteolíticas pelos neutrófilos pode causar dano tecidual e contribuir para a cronicidade da inflamação. Além disso, os neutrófilos podem interagir com outras células imunes, como os mastócitos, amplificando ainda mais a resposta inflamatória<sup>8,3,2,7</sup>.

Apesar da importância dessas células na amplificação da inflamação cutânea na dermatite de contato alérgica, mecanismos de regulação são acionados para resolver a inflamação e restaurar a homeostase tecidual. Isso inclui a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$ , que suprimem a atividade das células efetoras pró-inflamatórias e promovem a diferenciação de células reguladoras, como os linfócitos T regulatórios (Tregs). Esses mecanismos são essenciais para prevenir a persistência da inflamação e promover a cicatrização da pele afetada<sup>3,2,5,8</sup>.

### **Mecanismos de comunicação celular na dermatite de contato alérgica**

Na dermatite de contato alérgica, os mecanismos de comunicação celular desempenham um papel crucial na coordenação da resposta imune cutânea. Uma importante via de comunicação é a regulação da expressão de moléculas de adesão e mediadores inflamatórios por células imunes e queratinócitos. As células imunes, como

os macrófagos, células dendríticas e linfócitos T, secretam citocinas e quimiocinas que ativam os queratinócitos. Por sua vez, os queratinócitos respondem aumentando a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1, facilitando a migração de células imunes para o local da inflamação. Além disso, os queratinócitos produzem mediadores inflamatórios, como as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, amplificando a resposta inflamatória na pele<sup>1,4,7,1</sup>.

A sinalização entre diferentes tipos celulares durante a resposta alérgica cutânea também é essencial para a coordenação eficaz da resposta imune. Por exemplo, as células dendríticas capturam o antígeno alergênico na pele e migram para os linfonodos, onde apresentam o antígeno às células T, desencadeando uma resposta adaptativa específica. Enquanto isso, os queratinócitos ativados por citocinas liberadas por células imunes secretam quimiocinas que recrutam mais células imunes para o local da inflamação. Além disso, células imunes como os linfócitos T e os mastócitos interagem diretamente com os queratinócitos, modulando sua atividade e contribuindo para a amplificação da resposta inflamatória cutânea<sup>8,2,5</sup>.

Esses mecanismos de comunicação celular são altamente coordenados e regulados, garantindo uma resposta imune eficaz contra o antígeno alergênico, ao mesmo tempo em que limitam o dano tecidual e promovem a resolução da inflamação. O entendimento desses processos é fundamental para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para o tratamento da dermatite de contato alérgica e de outras doenças inflamatórias da pele<sup>8,1,4,11</sup>.

### **Efeito da inflamação na estrutura e função da pele**

A inflamação exerce um impacto significativo na estrutura e função da pele, especialmente na dermatite de contato alérgica. As alterações histopatológicas observadas na pele afetada por essa condição incluem uma infiltração de células imunes, como linfócitos, eosinófilos e macrófagos, na derme e epiderme. Além disso, é comum observar a formação de vesículas e bolhas na epiderme, devido à resposta inflamatória exacerbada e à destruição das células epiteliais<sup>12,3,6,1</sup>.

A inflamação crônica na dermatite de contato alérgica também tem um impacto significativo na integridade da barreira cutânea e na função de barreira da pele. A barreira cutânea é composta principalmente pela camada córnea da epiderme, que é

formada por células queratinizadas e lipídios extracelulares. A inflamação crônica pode causar danos à estrutura dessas células e à composição dos lipídios, levando à perda de água transepidérmica e ressecamento da pele<sup>7,3,2,11</sup>.

Além disso, a inflamação pode interferir na síntese e na distribuição de proteínas essenciais para a função de barreira da pele, como filagrina e ceramidas. Isso resulta em uma diminuição da coesão entre as células epiteliais e na redução da capacidade da pele de evitar a penetração de agentes externos, como alérgenos e micro-organismos<sup>12,6,3,8</sup>.

Em conjunto, essas alterações contribuem para agravar os sintomas da dermatite de contato alérgica, como prurido, vermelhidão e descamação da pele. Além disso, a inflamação crônica pode predispor a pele a infecções secundárias e agravar outras condições dermatológicas. Portanto, o controle da inflamação e a preservação da integridade da barreira cutânea são aspectos fundamentais no manejo clínico dessa condição<sup>1,9</sup>.

Existem várias abordagens terapêuticas direcionadas para modular a resposta alérgica cutânea, com base em mecanismos celulares específicos<sup>1,4,5,12</sup>.

1. Inibidores de citocinas pró-inflamatórias: Citocinas como o TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 desempenham um papel crucial na amplificação da resposta inflamatória na dermatite de contato alérgica. Inibidores específicos dessas citocinas, como o infliximabe (anti-TNF- $\alpha$ ), anakinra (antagonista do receptor de IL-1) e tocilizumabe (anticorpo anti-IL-6), têm sido utilizados com sucesso para reduzir a inflamação cutânea e controlar os sintomas<sup>7,3</sup>.

2. Moduladores de células imunes: Terapias que visam modular a atividade de células imunes específicas envolvidas na resposta alérgica cutânea, como os linfócitos T, os mastócitos e os eosinófilos, também são promissoras. Isso pode ser alcançado por meio de agentes imunossupressores, como corticosteroides tópicos ou sistêmicos, inibidores de calcineurina (p. ex., tacrolimo e pimecrolimo), e anticorpos monoclonais direcionados contra receptores de células imunes, como o omalizumabe (anti-IgE)<sup>8,3</sup>.

3. Inibidores de moléculas de adesão e quimiocinas: Moléculas de adesão, como ICAM-1 e VCAM-1, desempenham um papel importante na migração de células imunes para o local da inflamação. Inibidores dessas moléculas, como o natalizumabe (anti- $\alpha$ 4 integrina), podem ser utilizados para impedir a migração excessiva de células imunes e

reduzir a inflamação cutânea<sup>6,4</sup>.

4. Moduladores da função de barreira cutânea: Terapias que visam fortalecer a função de barreira da pele podem ajudar a prevenir a penetração de alérgenos e reduzir a resposta inflamatória. Isso pode ser alcançado por meio do uso de emolientes e hidratantes, que restauram a umidade da pele e reforçam a camada lipídica, e de agentes que estimulam a produção de ceramidas, como o ácido linoleico<sup>3,2,6</sup>.

5. Imunoterapia específica para alérgenos (AIT): A AIT é uma abordagem terapêutica que visa induzir tolerância imunológica a alérgenos específicos. Na dermatite de contato alérgica, a AIT tópica ou subcutânea com doses crescentes do alérgeno pode ajudar a modular a resposta imune, reduzindo a sensibilidade da pele ao alérgeno e diminuindo a gravidade dos sintomas<sup>8,2,5</sup>.

Essas abordagens terapêuticas direcionadas são fundamentadas em uma compreensão mais profunda dos mecanismos celulares envolvidos na resposta alérgica cutânea e têm o potencial de oferecer opções de tratamento mais eficazes e seguras para pacientes com dermatite de contato alérgica e outras condições dermatológicas alérgicas<sup>8,2</sup>.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Assim, ao longo deste estudo, explora-se os complexos mecanismos celulares envolvidos na patogênese da dermatite de contato alérgica. Demonstramos o papel crucial dos queratinócitos na detecção e resposta aos alérgenos, bem como a contribuição significativa das células dendríticas na apresentação de antígenos aos linfócitos T. Além disso, discutimos a resposta dos linfócitos T na amplificação e perpetuação da inflamação cutânea, juntamente com o envolvimento de outras células imunes, como macrófagos, eosinófilos e neutrófilos.

A compreensão aprofundada desses mecanismos celulares fornece insights valiosos para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a dermatite de contato alérgica. Identificamos potenciais alvos terapêuticos baseados em vias de sinalização celular específicas e moléculas envolvidas na resposta alérgica cutânea. Esses achados abrem caminho para o desenvolvimento de terapias mais direcionadas e eficazes, que possam modular seletivamente a resposta imune e inflamatória na pele

afetada.

No entanto, é importante reconhecer as limitações deste estudo, como a complexidade dos mecanismos celulares envolvidos e a necessidade de estudos adicionais para validar nossas descobertas. Futuras pesquisas podem se concentrar em elucidar ainda mais esses mecanismos, explorar novos alvos terapêuticos e avaliar a eficácia de abordagens terapêuticas direcionadas em ensaios clínicos.

Em última análise, nosso estudo contribui para uma melhor compreensão dos mecanismos celulares subjacentes à dermatite de contato alérgica e oferece perspectivas promissoras para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados para essa condição dermatológica comum. Ao integrar abordagens terapêuticas baseadas em conhecimentos celulares, podemos esperar melhorar significativamente o manejo e a qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição cutânea.

## REFERÊNCIAS

1. Martins LEAM, Reis VMS dos. Imunopatologia da dermatite de contato alérgica. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011May;86(3):419–33. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000300001>

2. Hennino A, Vocanson M, Chavagnac C, Saint-Mezard P, Dubois B, Kaiserlian D, et al.. Fisiopatologia da dermatite de contato alérgica: papel das células T CD8 efectoras e das células T CD4 regulatórias. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2005Jul;80(4):335–47. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962005000400003>

3. Lima HC. Papel das células T reguladoras no desenvolvimento de dermatoses. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2006Jun;81(3):269–81. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000300010>

4. Correa JMM, Zuliani A. Imunidade relacionada à resposta alérgica no início da vida. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2001Nov;77(6):441–6. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000600005>

5. Martins LEAM, Reis VMS dos. Imunopatologia da dermatite de contato alérgica. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011May;86(3):419–33. Available from:



<https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000300001>

6. Stefani S de, Razera F, Olm GS, Papadopol A, Bonamigo RR. Testes de contato e HIV: avaliação comparativa quanto à confiabilidade dos resultados. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2008Jan;83(1):44–8. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000100006>

7. Castro APBM. Inibidores de calcineurina no tratamento das dermatoses alérgicas. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2006Nov;82(5):S166–72. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572006000700006>

8. Nagao-Dias AT, Barros-Nunes P, Coelho HLL, Solé D. Reações alérgicas a medicamentos. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2004Jul;80(4):259–66. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000500004>

9. Sampaio ALSB, Mameri ÂCA, Vargas TJ de S, Ramos-e-Silva M, Nunes AP, Carneiro SC da S. Dermatite seborreica. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011Nov;86(6):1061–74. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000600002>

10. Sandrin L das NA, Santo RM. Perspectivas no tratamento da alergia ocular: revisão das principais estratégias terapêuticas. *Rev brasoftalmol* [Internet]. 2015Sep;74(5):319–24. Available from: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20150067>

11. Fernandez OL, Canosa JM, Lazzarini R, Duarte I. Associação de urticária de contato e dermatite alérgica de contato à borracha. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2009Mar;84(2):177–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962009000200011>

12. Duarte I, Kobata C, Lazzarini R. Dermatite de contato em idosos. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2007Mar;82(2):135–40. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962007000200004>