



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
Secretaria de Estado de Saúde
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde
Escola Superior em Ciências da Saúde
Mestrado Acadêmico em Ciências da Saúde

**RESPOSTA AO TESTE DE CONTATO COM BATERIA
LATINO-AMERICANA ADAPTADA EM INDIVÍDUOS
ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM
DERMATOLOGIA E ALERGOLOGIA NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL**

Autor: Paulo Eduardo Silva Belluco
Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Carmelia Matos Santiago Reis
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Brasília - DF
2021

**RESPOSTA AO TESTE DE CONTATO COM BATERIA
LATINO-AMERICANA ADAPTADA EM INDIVÍDUOS
ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM
DERMATOLOGIA E ALERGOLOGIA NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL**

Trabalho de Conclusão apresentado ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Escola Superior de Ciências da Saúde, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Atenção à Saúde
Linha de Pesquisa: Estudos Clínicos e Epidemiológicos

Autor: Paulo Eduardo Silva Belluco

Orientadora: Carmelia Matos Santiago Reis

Coorientadora: Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Brasília - DF

2021

TERMO DE APROVAÇÃO
PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO

“Resposta ao teste de contato com bateria latino-americana adaptada em indivíduos atendidos em hospital de referência em dermatologia e alergologia no sistema único de saúde do Distrito Federal”.

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde – Mestrado Acadêmico - da Escola Superior em Ciências da Saúde/FEPECS.

Prof.^a Dr.^a Carmelia Matos Santiago Reis

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde ESCS/FEPECS
Orientadora

Prof.^a Dr.^a Maria Rita Carvalho Garbi Novaes

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde ESCS/FEPECS
Coorientadora

Prof. Dr. Alfredo Nicodemos da Cruz Santana

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde ESCS/FEPECS
Avaliador Interno

Prof. Dr. Maurício Domingues Ferreira

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo USP
Avaliador Externo

Prof. Dr. Levy Aniceto Santana

Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde ESCS/FEPECS
Suplente

Brasília, __ de _____ de 2021.

Dedico este trabalho as minhas filhas Júllia Eduarda e Isabella Luísa que foram verdadeiras bênçãos que recebi e a minha amada esposa Rosana, um exemplo para mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e a Nossa Senhora de Fátima, que me acompanham e iluminam em todos os momentos.

Agradeço à minha mãe Maria José Silva Belluco e as minhas filhas Isabella Luísa Feijó Belluco e Júlia Eduarda Feijó Belluco pela compreensão nas horas que me afastei para me dedicar aos estudos.

Agradeço à minha esposa Rosana Zabulon Feijó Belluco, que com seu amor e sabedoria, sempre me incentivou e me ajudou em todas as etapas do processo de modo incansável.

Agradeço à Prof.^a Dr.^a Carmelia Matos Santiago Reis, minha orientadora, que desde o início me acolheu, me apoiou e abriu as portas do departamento de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte para que eu pudesse desenvolver o estudo.

Agradeço à Prof.^a Dr.^a Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, minha coorientadora, que somou sempre, me ajudando e valorizando, estando sempre solícita com novos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Levy Aniceto Santana que me acolheu tão bem na pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Pedro Giavina-Bianchi que me incentivou e auxiliou, em especial na submissão do artigo principal.

Meu agradecimento especial ao Mestre José Carlos Mori que auxiliou na concepção da pesquisa. Nunca esquecerei seu brilhantismo.

Aos professores e aos colegas do mestrado acadêmico por aprender e crescer junto com vocês.

Aos médicos residentes da dermatologia e alergologia do Hospital Regional da Asa Norte que estiveram sempre presentes me auxiliando no desenvolvimento do projeto.

Ao corpo clínico da dermatologia e alergologia do Hospital Regional da Asa Norte que me receberam de braços abertos e com quem muito aprendi.

Aos demais profissionais da equipe de saúde, do Hospital Regional da Asa Norte e do Adolescentro, que vestiram a camisa do Sistema Único de Saúde para bem servir.

Meu carinho especial a tantos participantes do estudo que mesmo nesse momento obscuro da pandemia acreditaram no nosso trabalho e seguiram firmes.

"Falar sem aspas, amar sem interrogação, sonhar
com reticências, viver sem ponto final."
(Charles Chaplin)

RESUMO

BELLUCO, PES. **Resposta ao Teste de Contato com Bateria Latino-Americana Adaptada em Indivíduos Atendidos em Hospital de Referência em Dermatologia e Alergologia no Sistema Único de Saúde do Distrito Federal. Mestrado em Ciências da Saúde - Escola Superior em Ciências da Saúde ESCS/FEPECS/SES. Brasília, DF, 2021.**

Introdução: Dermatite de contato é uma reação inflamatória cutânea pruriginosa que ocorre pelo contato direto ou indireto com substâncias prejudiciais à pele. É a forma mais frequente de eczema, cuja principal característica é o fato de ser prevenível. Teste de contato é o principal instrumento de investigação no diagnóstico da dermatite alérgica de contato. No Brasil, se utiliza comumente uma bateria padrão baseada em estudo realizado há 25 anos. Atualmente, o *Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* propõe uma bateria mais abrangente, com substâncias relevantes e em concentrações atualizadas nos mais recentes trabalhos científicos que pudesse ser adotada por todos os países da América Latina, porém não há estudos nacionais sobre ela.

Objetivos:

Geral - Analisar as características clínicas e epidemiológicas de indivíduos com suspeita de dermatite contato e estabelecer o diagnóstico etiológico utilizando a bateria latino-americana adaptada em um serviço hospitalar e público, referência em alergologia e dermatologia no Sistema Único de Saúde do Distrito Federal.

Específicos - Descrever os resultados e desfechos clínicos de relatos de casos de indivíduos com manifestações alérgicas, visando demonstrar a comunidade médico-científica a importância da realização desse procedimento diagnóstico.

Método: Realizou-se pesquisa clínica transversal, observacional, descritiva e analítica. Foram recrutados 252 indivíduos atendidos no Hospital Regional da Asa Norte (Brasília-DF) de março a dezembro de 2020. Desse total, 44 participantes desistiram de realizar o procedimento pelo receio da situação pandêmica de COVID-19. Os resultados de 208 indivíduos submetidos a teste de contato com bateria padrão latino-americana adaptada contendo 40 substâncias foram analisados, e a

prevalência das alergias de contato foram comparadas com dados da literatura. Utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson com cálculo da razão de chance e respectivo intervalo de confiança a 95% para variáveis qualitativas. As variáveis quantitativas foram comparadas por meio do teste não paramétrico U de Mann-Whitney. Os quatro alérgenos mais prevalentes foram inseridos em modelos de regressão logística binária múltipla como variáveis resposta a fim de identificar as principais variáveis explicativas associadas a essas alergias. A significância dos parâmetros da regressão foi testada pelo teste estatístico de Wald. Foi feita análise de regressão logística multivariada para avaliar fatores de risco associados ao teste de contato positivo.

Resultados: A média de idade entre os que foram submetidos ao procedimento foi de 42,6 anos. A maioria dos participantes eram brancos (66,3%). O tempo de evolução de doença com mais de 3 anos foi o mais frequente (36,5%). O caráter ocupacional do acometimento foi detectado em 19,2% dos participantes. Um total de 69,7% dos casos teve 1 ou mais testes positivos. Dos testes positivos, 82,8% eram mulheres (OR = 1,371; $p = 0,398$). As mãos foram o local mais afetado (43%). Entre os participantes com teste de contato positivo, 57,3% (OR = 0,793, $p = 0,457$) destes participantes referiam antecedentes pessoais de atopia e 58,74% (OR = 1,208, $p = 0,539$) apresentavam algum antecedente familiar de atopia. Com relação ao número de reações positivas observamos que a maioria dos participantes com teste positivos tiveram 1 a 3 reações. O alérgeno mais comum foi o sulfato de níquel (32,2%), seguido pelo tetracloropaladato de sódio (19,7%), perfume mix I (15,4%) e metilisotiazolinona (13,5%). Em modelos de regressão logística multivariada o níquel foi significativamente relacionado ao sexo feminino ($p < 0,05$), assim como o paládio ($p < 0,05$). Perfume mix I foi relacionado a história familiar de alergia ($p < 0,05$). Já metilisotiazolinona teve relação estatisticamente significativa com presença de lesão em face ($p < 0,05$) e mãos ($p < 0,001$).

Conclusão: Esta pesquisa permitiu a compreensão do perfil da população avaliada com suspeita de dermatite de contato, em meio a pandemia de COVID-19 ocorrida durante o desenvolvimento do estudo.

- A média de idade foi de 42,6 anos;
- A maioria dos participantes eram brancos e do sexo feminino;

- O tempo de evolução da doença predominou acima de 3 anos;
- A positividade do teste de contato foi elevada;
- Os alérgenos mais frequentemente positivos foram sulfato de níquel, tetracloropaladato de sódio, perfume mix I e metilisotiazolinona;
- Em modelo de regressão logística multivariada o níquel e o tetracloropaladato de sódio tiveram relação estatisticamente significativos relacionados ao sexo feminino;
- Perfume mix I foi teve significância estatística relacionada a história familiar de atopia;
- Metilisotiazolinona teve relação estatisticamente significativa com presença de lesões em face e mãos.

Este é o primeiro estudo conduzido no Brasil com o uso da bateria latino-americana adaptada. Os resultados demonstraram que o uso de uma bateria padrão atualizada representa a mais importante ferramenta diagnóstica para dermatite de contato, devendo constar como um instrumento permanente no Sistema Único de Saúde do Distrito Federal.

Palavras-chave: Dermatite de contato. Teste de contato. Hipersensibilidade. América Latina.

ABSTRACT

BELLUCO, PES. **Response to the Contact Test with Adapted Latin American Series in Individuals Attended in a Reference Hospital in Dermatology and Allergy in the Unified Health System of the Federal District. Mestrado em Ciências da Saúde - Escola Superior em Ciências da Saúde ESCS/FEPECS/SES. Brasília, DF, 2021.**

Background: Contact dermatitis is an inflammatory pruritic skin reaction that occurs through direct or indirect contact with substances harmful to the skin. It is the most common form of eczema, the main characteristic of which is that it is preventable. Patch testing is the main investigative tool in the diagnosis of allergic contact dermatitis. In Brazil, a baseline series is commonly used, based on a study carried out 25 years ago. Currently, the *Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* proposes a more comprehensive series, with relevant substances and in concentrations updated in the most recent scientific papers that could be adopted by all Latin American countries, but there aren't national studies on it.

Objectives:

General - To analyze the clinical and epidemiological characteristics of individuals with suspected contact dermatitis and to establish the etiologic diagnosis using the Latin American series adapted in a hospital and public service, a reference in allergology and dermatology in the Sistema Único de Saúde of the Distrito Federal.

Specifics - To describe the clinical results and outcomes of case reports of individuals with allergic manifestations, aiming to demonstrate to the medical-scientific community the importance of performing this diagnostic procedure.

Method: A cross-sectional, observational, descriptive, and analytical clinical study was performed. A total of 252 individuals were recruited at the Hospital Regional da Asa Norte (Brasília-DF) from March to December 2020. Of this total, 44 participants dropped out of the procedure due to fear of the pandemic situation of COVID-19. The results of 208 participants who underwent patch testing using an adapted Latin American baseline series containing 40 allergens were analyzed, and the prevalence of contact allergies was compared with data from the literature. Pearson's chi-square

test was used to calculate the odds ratio and respective 95% confidence interval for qualitative variables. Quantitative variables were compared using the Mann-Whitney U test. The four most prevalent allergens were entered into multiple binary logistic regression models as response variables to identify the main explanatory variables associated with these allergies. The significance of the regression parameters was tested using the Wald statistical test. Multivariate logistic regression analysis was performed to assess risk factors associated with positive contact test.

Results: The mean age among those who underwent the procedure was 42.6 years. Most participants were white (66.3%). A time of disease evolution of more than three years was the most frequent (36.5%). An occupational history was detected in 19.2%. A total of 69.7% had one or more positive tests. Among those with positive tests, 82.8% were women (OR = 1.371; $p = 0.398$). The hands were the most commonly affected site at 43%. Among participants with a positive patch test, 57.3% (OR = 0.793; $p = 0.457$) reported a personal history of atopy and 58.74% (OR = 1.208; $p = 0.539$) reported some family history of atopy. Regarding the number of positive reactions, most participants had one to three reactions. The most common allergen was nickel sulfate (32.2%), followed by sodium tetrachloropalladate (19.7%), fragrance mix I (15.4%), and methylisothiazolinone (13.5%). In multivariate logistic regression models, nickel was significantly related to female sex ($p < 0.05$), as well as palladium ($p < 0.05$). Fragrance mix I was related to a family history of allergy ($p < 0.05$). On the other hand, methylisothiazolinone was statistically significantly related to face ($p < 0.05$) and hand ($p < 0.001$) lesions.

Conclusion: This research allowed the understanding of the profile of the evaluated population with suspected contact allergy, during the COVID-19 pandemic that occurred during the course of the study:

- The average age was 42.6 years;
- Most of the participants were white and female;
- The time course of the disease was predominantly over 3 years;
- The positivity of the patch test was high;
- The most frequently positive allergens were nickel sulfate, sodium tetrachloropalladate, fragrance mix I, and methylisothiazolinone;

- In a multivariate logistic regression model, nickel and sodium tetrachloropaladate were statistically significantly related to female sex;
- Fragrance mix I was statistically significant in relation to family history of atopy;
- Methylisothiazolinone had a statistically significant related to the presence of lesions on the face and hands.

This is the first study conducted in Brazil using the adapted Latin American series. The results showed that the use of an updated baseline series represents the most important diagnostic tool for contact dermatitis, and should be a permanent instrument in the Sistema Único de Saúde of Distrito Federal.

Keywords: Dermatitis, Contact. Patch Tests. Hypersensitivity. Latin America.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Número de testes de contato de acordo com idade e sexo. Brasília/DF, Brasil, 2021.	14
Figura 2 — Tempo de evolução da Dermatite de Contato. Brasília/DF, Brasil, 2021.	17
Figura 3 — Distribuição de Teste de contato positivo de acordo com o sexo. Brasília/DF, Brasil, 2021.....	17
Figura 4 — Principais áreas corporais acometidas e percentual de indivíduos afetados. Brasília/DF, Brasil, 2021	18
Figura 5 — Distribuição percentual das formas clínicas de dermatites diagnosticadas. Brasília/DF, Brasil, 2021	19
Figura 6 — Principais alérgenos que apresentaram reação positiva pela aplicação do teste de contato. Brasília, DF-Brasil, 2021.	21
Apêndice E Accurate Diagnosis of Contact Dermatitis By Patch Testing Using an Adapted Latin American Baseline Series	
Figure 1 — Number of patch test by age group and sex. Brasília-DF, Brazil, 2021 .	53
Figure 2 — Positive patch test by sex. Brasília, DF - Brazil, 2021.....	55
Figure 3 — Percentages of main body parts affected. Brasília, DF - Brazil, 2021....	56
Figure 4 — Main allergens presenting positive reaction to patch test. Brasília, DF - Brazil, 2021.	58
Apêndice F — Queilite Alérgica de Contato Causada por Própolis: Relato de caso	
Figura 1 — Placa eritematosa perioral. Brasília, DF - Brasil, 2021.	71
Figura 2 — Placas eritematosas esparsas em face anterior do pescoço. Brasília, DF - Brasil, 2021.	72
Figura 3 — Teste de contato fortemente positivo (++) para própolis. Brasília, DF - Brasil, 2021.	73
Apêndice G - Dermatite de Contato Agravada por outra Sensibilidade em Automedicação - Relato de Caso	
Figura 1 — Eczema com erosões e fissuras na face lateral do pescoço. Brasília, DF - Brasil, 2021.	80
Figura 2 — Placa eritematosa na nuca. Brasília, DF - Brasil, 2021.....	80
Figura 3 — Mácula na área de implantação do cabelo. Brasília, DF - Brasil, 2021..	81
Figura 4 — Leitura em D4 – Neomicina ++ e cocoamidopropil betaína +. Brasília, DF - Brasil, 2021.	82
Apêndice H - Dermatite Alérgica de Contato Revelada pela Pandemia de Covid-19: Relato de Caso	

Figura 1 — Eczema 3 primeiros quirodáctilos da mão direita. Marcada erosão na polpa digital do polegar. Brasília, DF - Brasil, 2021.....	93
Figura 2 — Eczema com eritema, descamação, fissuras e erosões no dedo indicador da mão direita. Brasília, DF - Brasil, 2021.....	93
Figura 3 — Reação fortemente positiva a resina epóxi de bisfenol A (++) com edema, eritema, pápulas e vesículas. Brasília, DF - Brasil, 2021.	94
Apêndice I - Dermatite Alérgica de Contato a Metais em Pigmentos de Tatuagem: Relato de Caso	
Figura 1 — Lesões (placas eritemato-descamativas sobre tatuagem no membro superior direito. Brasília, DF - Brasil, 2021.....	101
Figura 2 — Pápulas eritematosas em membro superior esquerdo. Brasília, DF - Brasil, 2021.	101
Figura 3 — Lesões eritematosas sobre tatuagem. Brasília, DF - Brasil, 2021.	102
Figura 4 — Resultados dos testes de contato. Brasília, DF - Brasil, 2021.	103
Apêndice J - Alergia à Metilisotiazolinona: Relato de Caso	
Figura 1 — Lesões eczematosas em mãos. Brasília, DF - Brasil, 2021.....	109
Figura 2 — Teste cutâneo fortemente positivo à MI 0,2%. Brasília, DF - Brasil, 2021.	110
Figura 3 — Rótulo de detergente utilizado pela participante. Brasília, DF - Brasil, 2021.	111
Apêndice K Síndrome de Rubinstein-Taybi Associado a Imunodeficiência e Esofagite Eosinofílica: Relato de Caso	
Figura 1 — Hálux e polegar alargados e angulados. Brasília, DF - Brasil, 2021....	117
Apêndice L - Dermatite Alérgica de Contato à Metilisotiazolinona	
Figura 1 — Presença de placas eritematosas em ambas as palmas, liquenificadas, descamativas, com fissuras e crostas. Brasília, DF - Brasil, 2020.	125
Figura 2 — Visão geral do teste de contato com 96 horas. Nota-se a negatividade do teste para associação MCI/MI (Kathon CG). Brasília, DF - Brasil, 2020.	126
Figura 3 — Visão específica do teste a MI com placa eritematosa com vesículas coalescentes (+++). Brasília, DF - Brasil, 2020.	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Critérios de leitura ¹⁷ . Brasília, DF - Brasil, 2021.	11
Tabela 2 — Caracterização descritiva da população participante de acordo com o índice MOAHLFAP. Brasília/DF, Brasil, 2021.....	15
Tabela 3 — Etnia e ocupação dos participantes testados. Brasília/DF, Brasil, 2021.	16
Tabela 4 — Número de reações positivas por participante. Brasília/DF, Brasil, 2021.	19
Tabela 5 — Intensidade das reações observadas com os principais alérgenos. Brasília/DF, Brasil, 2021.....	20
Apêndice E Accurate Diagnosis of Contact Dermatitis By Patch Testing Using an Adapted Latin American Baseline Series	
Table 1 — Latin American baseline series. 2015.	51
Table 2— Characteristics of the assisted population according to the MOAHLFAP index. Brasília, DF - Brazil, 2021	53
Table 3 — Occupation of the participants. Brasília, DF - Brazil, 2021.....	54
Table 4 — Number of positive reactions per participant. Brasília, DF - Brazil, 2021.	57
Table 5 — Observed intensity on the most prevalent allergens. Brasília, DF - Brazil, 2021.	57
Apêndice K Síndrome de Rubinstein-Taybi Associado a Imunodeficiência e Esofagite Eosinofílica: Relato de Caso	
Quadro 1 — Principais exames imunológicos. Brasília, DF - Brasil, 2021.	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMRIGS	Associação Médica do Rio Grande do Sul
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASBAI	Associação Brasileira de Alergia e Imunologia
CILAD	<i>Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología</i>
DAC	Dermatite Alérgica de Contato
DC	Dermatite de Contato
GBEDC	Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato
HRAN	Hospital Regional da Asa Norte
MCI	Metilcloroisotiazolinona
MCI/MI	Kathon CG®
MI	Metilisotiazolinona
NACDG	Grupo Norte-Americano de Dermatite de Contato
RMMG	Revista Médica de Minas Gerais
SES-DF	Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal
SLAAI	<i>Sociedad Latinoamericana de Alergía, Asma e Inmunología</i>
TC	Teste de Contato
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
QI	Quociente Intelectual
RPIA	Revista Portuguesa de Imunoalergologia
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
AJE	<i>American Journal Experts</i>
BP	Bálsamo do Peru

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca Registrada
ppm	Partes por milhão
m	Metro
mg/dL	Miligramas por decilitro
mm ³	Milímetro cúbico
U/mL	Unidades por mililitro
mcg/mL	Microgramas por mililitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	6
2.1	Objetivo Geral.....	6
2.2	Objetivos Específicos	6
3	MÉTODO	8
3.1	Delineamento do Estudo	8
3.2	Aspectos Éticos	8
3.3	Casuística.....	8
3.4	Seleção dos Participantes	9
3.4.1	Critérios de inclusão	9
3.4.2	Critérios de exclusão	9
3.5	Instrumento de Coleta	9
3.5.1	Marcação do procedimento	9
3.5.2	Avaliação prévia	10
3.5.3	Aplicação do teste de contato	10
3.5.4	Retirada dos contensores e primeira leitura	10
3.5.5	Segunda leitura	11
3.5.6	Análise estatística.....	11
3.5.6.1	Análise descritiva.....	11
3.5.6.2	Análise de associação.....	11
3.5.6.3	Análise de regressão logística.....	12
3.5.6.4	Análise de cluster	12
4	RESULTADOS	14
4.1	Produtos	22
5	DISCUSSÃO	26
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
7	CONCLUSÃO	35
8	REFERÊNCIAS	36
	Apêndice A — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	43
	Apêndice B — Termo de Autorização para Utilização de Imagem para Fins de Pesquisa	45
	Apêndice C — Orientações ao Participante da Pesquisa	46
	Apêndice D — Avaliação de Dados Clínicos e Epidemiológicos	47
	Apêndice E — Artigo Principal - Accurate Diagnosis of Contact Dermatitis By Patch Testing Using na Adapted Latin American Baseline Series	48
	Abstract	48
	Introduction.....	49
	Methods	50
	Results	52

Discussion	59
Conclusion.....	63
References	64
Apêndice F — Queilite Alérgica de Contato Causada por Própolis: Relato de caso	69
Abstract	69
Introdução	70
Relato de Caso.....	70
Discussão	73
Conclusão	75
Referências	75
Apêndice G - Dermatite de Contato Agravada por outra Sensibilidade em Automedicação - Relato de Caso	77
Resumo	77
Abstract	78
Introdução	78
Relato de Caso.....	79
Discussão	82
Referências	85
Versão em inglês.....	86
Apêndice H - Dermatite Alérgica de Contato Revelada pela Pandemia de Covid-19: Relato de Caso	90
Resumo	90
Introdução	91
Relato de Caso.....	92
Discussão	95
Referências	97
Apêndice I - Dermatite Alérgica de Contato a Metais em Pigmentos de Tatuagem: Relato de Caso	99
Resumo	99
Introdução	99
Apresentação do caso.....	100
Discussão com revisão de literatura.....	104
Comentários Finais	105
Referências Bibliográficas.....	105
Apêndice J - Alergia à Metilisotiazolinona: Relato de Caso	107
Resumo	107
Abstract	107
Introdução	108
Relato do Caso.....	109
Discussão	111
Referências	113

Apêndice K - Síndrome de Rubinstein-Taybi Associado a Imunodeficiência e Esofagite Eosinofílica: Relato de Caso	115
Resumo	115
Abstract	115
Introdução	116
Relato de Caso.....	117
Discussão	119
Conclusão	121
Referências	121
Apêndice L - Dermatite Alérgica de Contato à Metilisotiazolinona	123
Resumo	123
Abstract	123
Introdução	124
Relato de Caso.....	124
Discussão	127
Conclusão	129
Referências	129
Apêndice M - Úlcera de Estase Sem Resposta Ao Tratamento: Possibilidade de Sensibilidade Alérgica ao Clioquinol	131
Justificativa.....	131
Relato de Caso.....	131
Discussão	131
Apêndice N - Dermatite de Contato à Madeira: Indicador Importante de Alergia a Perfumes	133
Justificativa.....	133
Relato de Caso.....	133
Discussão	133
Apêndice O - Enfim, Uma Boa Notícia...	135
Referências	138
Apêndice P – Teste de Contato	140
Anexo A — Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa	152
Anexo B — Resultado: Teste de Contato Bateria Latino-Americana	160
Anexo C — Certificado de Revisão da Língua Inglesa pelo AJE	162
Anexo F - Certificação do Trabalho: "Úlcera de Estase sem Resposta ao Tratamento: Possibilidade de Sensibilidade Alérgica ao Clioquinol"	165
Anexo G — Certificação e Apresentação do trabalho "Dermatite de Contato a Madeira: Indicador Importante de Alergia a Perfumes"	166

1 INTRODUÇÃO

Dermatite de contato (DC) é uma reação inflamatória cutânea pruriginosa caracterizada morfológicamente por lesões do tipo eczema, ou seja, eritema, vesículas, exsudação, pápulas, escamas e liquenificação que podem ocorrer isoladas ou em associação. Sua apresentação varia como uma dermatite aguda, subaguda ou crônica¹. Para ocorrer é necessário exposição a substâncias no ambiente². Assim, é uma doença não infecciosa, com importante característica de ser prevenível, que ocorre após contato direto ou indireto com substâncias que são prejudiciais à pele³.

Pode ser classificada em DC irritativa ou DC alérgica. Também existe de modo incomum, a fotodermatite de contato e a urticária de contato. Especificamente a urticária de contato pode estar associada com o desenvolvimento de dermatite de contato por proteína. Já a fotodermatite de contato, por sua vez, pode ser subdividida na fotoalergia e fototoxicidade, tanto por exposição tópica quanto sistêmica³. DC irritativa, responsável por aproximadamente 80% dos casos, é causada por efeito citotóxico direto, sem sensibilização anterior^{4,5}. Por outro lado, a DC alérgica responde por 20% dos casos tendo um mecanismo imunológico subjacente, conhecido como reação de hipersensibilidade retardada mediada por células T (tipo IV-A)^{5,6}. A primeira etapa no surgimento da doença é a exposição a um antígeno de contato exógeno que resulta numa cascata de respostas imunes resultando na sensibilização. Nas exposições subsequentes, já nos indivíduos que foram sensibilizados, o desencadeamento ocorre com consequente inflamação cutânea⁷. No entanto, as duas formas são praticamente indistinguíveis clinicamente⁸. Além disso, deve-se levar em consideração que uma sobreposição desses 2 tipos de dermatite também pode ocorrer⁹.

DC é uma patologia comumente atribuída a exposição cutânea laboral⁹. Assim, representa a maioria dos casos de doença cutânea ocupacional¹⁰. O índice de prevalência das dermatites no qual o trabalho está relacionado é elevado, sendo estimado estar entre 10% e 17,6%, mas a prevalência pode ser ainda maior devido os casos leves não serem relatados⁸. DC ocupacional tem um marcado efeito sobre a saúde do trabalhador, funcionamento do ambiente de trabalho e uso dos serviços de saúde¹. Portanto, deve ser ressaltado que o ônus econômico é considerável,

tanto por perdas diretas (por exemplo, despesas para tratamento de saúde) quanto por perdas indiretas (por exemplo, absenteísmo no trabalho)⁸.

Estudos sobre alergia de contato são baseados em populações selecionadas que têm sido submetidas a testes diagnósticos, que usualmente significa que os participantes foram a um centro diagnóstico já com suspeita de DC. Assim, dados sobre a incidência e prevalência de DC na população em geral é incomum¹¹. Outro dado relevante a ser considerado é que a prevalência de alergia de contato varia ao longo do tempo devido a introdução de novos alérgenos em produtos e medidas regulatórias governamentais. Estudos prévios têm estimado a prevalência de alergia de contato estar entre 12,5% a 40,6% na população geral¹². Já recente revisão sistemática mostrou a prevalência global de alergia de contato como sendo de 20,1% na população em geral¹³. Estima-se que aproximadamente 60% de todas as formas de eczema são decorrentes de DC¹⁴.

O diagnóstico preciso de DC é fundamental por afetar significativamente a vida das pessoas acometidas, bem como impor custos substanciais ao sistema de saúde¹⁵. Teste de contato (TC) é o procedimento padrão para identificar uma sensibilidade tardia relacionada a DC alérgica³. Portanto, é o método clássico e mais fidedigno para a detecção, de modo operacionalmente factível, dos alérgenos de contato implicados¹⁶. Dessa forma, é a visualização *in vivo* da fase de desencadeamento de uma reação de hipersensibilidade do tipo IV de Gell e Coombs. Ressalta-se que não faz o diagnóstico de DC irritativa¹⁷. Assim, para se realizar o diagnóstico preciso de DC alérgica é necessário a combinação de uma apresentação clínica relevante (coletada por uma boa anamnese com o exame topográfico), TC bem realizado e a demonstração da resolução da dermatose com o afastamento dos alérgenos identificados^{4,18}. O TC é um método de investigação, com fundamentos bem estabelecidos e normas definidas consensualmente¹⁹. O teste não é um procedimento complexo; entretanto, seu sucesso depende de diferentes fatores que incluem uma avaliação apropriada do indivíduo considerando as diferentes fontes de exposição a possíveis alérgenos, a correta técnica de colocação dos contêntores e o conhecimento necessário para apropriadamente interpretar os resultados e determinar sua relevância²⁰. No plano individual, um resultado de um TC é muito importante, seja positivo ou seja negativo, pois poderia afetar de forma variada o estilo de vida pessoal¹⁶. Assim, acredita-se que ele deveria

ser atualmente muito mais solicitado e realizado, sendo considerado claramente custo-efetivo²¹.

O TC deve ser realizado em todos os indivíduos com lesões cutâneas agudas, subagudas ou crônicas, com história sugestiva de alergia de contato. Algumas indicações comuns incluem quando o eczema tem uma distribuição sugestiva de DC tais como em pálpebras, face e mãos⁵. Outra indicação seria em pessoas com alto risco para doença cutânea ocupacional, tais como profissionais da saúde ou de salões de beleza. Mais uma possibilidade seria naqueles com condições dermatológicas que podem se assemelhar clínica ou histopatologicamente com DC e, portanto, poderia se beneficiar do exame, até para se afastar a possibilidade de DC alérgica concomitante. Se enquadrariam nesse grupo, por exemplo, indivíduos com dermatite de estase, numular, seborreica e disidrose^{20,22}. Consideração deve ser feita para portadores de dermatite atópica, pois estes estão em risco aumentado de sensibilização devido as alterações de barreira cutânea. TC deve ser feito naqueles indivíduos com dermatite atópica que não respondem a terapêutica ou pioram a despeito do tratamento²².

A capacidade de se prever os alérgenos envolvidos numa reação ocorre somente em alguns casos, sendo mais provavelmente para substâncias comuns. Por esse motivo, todos os que têm indicação do exame devem ser estudados com uma bateria padrão. Essa bateria deve incluir os alérgenos mais comuns no ambiente do indivíduo²⁰. Portanto, a bateria padrão pode variar dependendo da população exposta, região geográfica, desenvolvimento industrial e a ocorrência comum de hábitos de consumo. Essas substâncias deveriam ser capazes de desencadear uma reação positiva e preferencialmente relevante em ao menos 0,5 a 1% dos testes rotineiramente realizados. Entretanto, produtos muito usados, mas menos sensibilizantes poderiam ser incluídos. Por outro lado, alérgenos que são frequentemente positivos e são raramente relevantes poderiam ser excluídos²³. Então, uma bateria padrão deve ser vista como uma ferramenta constantemente em revisão a fim de se adaptar às mudanças em termos de exposição, introdução de novos alérgenos dentro do mercado e informações adquiridas sobre propriedades irritantes e sensibilizantes das substâncias testadas²⁴.

Com a necessidade de uma bateria regionalizada, alguns dermatologistas e alergistas brasileiros reuniram-se durante o Congresso Brasileiro de Dermatologia

em Curitiba - Paraná, em 1993, e formaram o Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC). O objetivo principal era padronizar uma bateria de TC adequada ao Brasil, assim como uniformizar e divulgar a técnica de realização dele. Assim, em 1995 e 1996 foram realizados 967 testes de contato com a bateria padrão proposta, tendo um amplo estudo publicado em 2000²⁵. Nesse trabalho, os testes foram positivos em 62% dos participantes, sendo o sulfato de níquel e o timerosal, os alérgenos mais comuns. Além da padronização dos antígenos testados, a bateria do GBEDC considera o posicionamento das substâncias um importante fator na prevenção de falso positivos. Foi demonstrado que substâncias com estruturas químicas similares e que podem reagir de forma cruzada, não deveriam ser testadas próximas umas das outras, uma vez que elas podem afetar a resposta a outras substâncias^{26,27}. Por outro lado, até o presente momento a bateria brasileira idealizada naquela época não foi reavaliada no sentido de acrescentar novas substâncias, nem de se retirar substâncias cuja prevalência de sensibilização seja suficientemente baixa para não se constar numa bateria dita padrão.

Em 2013, foi proposta pelo *Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* (CILAD) a criação de uma bateria mais abrangente, com substâncias relevantes e em concentrações atualizadas nos mais recentes trabalhos científicos. A sua composição com 40 alérgenos foi rapidamente aceita e publicada em 2015, pelo Grupo de *Dermatitis de Contacto de la Sociedad Argentina de Dermatología*, no Consenso de *Dermatitis por Contacto* daquele país²⁸. A empresa sueca *Chemotechnique Diagnostics* ficou com a responsabilidade inicialmente de produzir e comercializar a mesma, fato este que ocorreu em 2015²⁹. A finalidade era que houvesse uma bateria única para todos os países da América Latina visando uma uniformização de condutas e práticas relacionadas à DC²³. Além disso, o uso sistemático de uma bateria padrão “multinacional” permite estudos comparativos em diferentes países, aumentando assim o nosso conhecimento em termos de variações geográficas³⁰. Desde então, publicações em países vizinhos têm sido realizadas utilizando a latino-americana³¹⁻³³. Em trabalho argentino, o níquel foi o alérgeno mais frequente, seguido do paládio e da metilisotiazolinona. Nesse trabalho, os testes foram positivos em 82,4%, tendo as mãos como o local mais afetado. Já em pesquisa retrospectiva na Colômbia, 61,6% apresentaram um teste alérgico positivo ao menos um alérgeno. Novamente os alérgenos mais comuns

foram o sulfato de níquel, seguidos pelo paládio, metilisotiazolinona e timerosal. Dessa forma, esta pesquisa representa o primeiro estudo prospectivo para se avaliar a bateria padrão latino-americana adaptada numa ampla seleção de participantes brasileiros com suspeita de alergia de contato.

Duas alterações foram realizadas na bateria latino-americana original. O desenvolvimento de variedades hipoalergênicas da *Primula abconica* com consequente diminuição na frequência da alergia a essa planta está bem registrada. O resultado é que foi recomendado que essa substância fosse excluída da bateria padrão europeia, devido a redução da exposição ambiental, bem como ausência de relevância. Ainda em seu lugar, foi acordado adicionar própolis a 10%, especialmente pela popularidade dos produtos ditos “naturais”. A segunda troca foi a retirada do corticosteroide pivalato de tixocortol que não é comercializado no Brasil. Em seu lugar foi posto o acetato de hidrocortisona, substância amplamente disponível em nosso país, pertencente ao mesmo grupo químico de corticosteroide do anterior (grupo A) e com reatividade cruzada²⁹.

Para a caracterização dos participantes foi utilizado o índice MOAHLFAP que é um termo mnemônico em inglês, visando a comparação entre diferentes trabalhos, que lista as proporções de certas variáveis demográficas, nomeadamente M para o sexo masculino, O para o caráter ocupacional da dermatite, A para atopia, H para mão, L para perna, F para a face como local afetado e o último A para a proporção de participantes com 40 anos ou mais. O P é a proporção de participantes positivos ao menos um alérgeno da bateria padrão.

Durante o ano de 2020, ano da realização desta pesquisa, a população foi assolada pela avassaladora pandemia de COVID-19, com toda a problemática relacionada a essa verdadeira catástrofe mundial, que afetou hábitos e comportamentos dos indivíduos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever a resposta diagnóstica por meio da bateria latino-americana adaptada em indivíduos atendidos em ambulatórios de um hospital de referência em alergologia e dermatologia, de forma a contribuir no diagnóstico de dermatite de contato no Sistema Único de Saúde do Distrito Federal.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos participantes do estudo com suspeita de dermatite de contato, submetidos a teste de contato com bateria padrão latino-americana adaptada, atendidos nos departamentos de alergologia e dermatologia de um hospital de referência em Brasília, Brasil.
- Relatar o caso de uma jovem que apresenta queilite alérgica de contato há 5 anos relacionada com uso de própolis, exacerbada na pandemia de COVID-19.
- Apresentar caso de participante com eczema relacionado as substâncias cocoamidopropil betaína e neomicina.
- Apresentar como o isolamento social decorrente da pandemia de COVID-19 levou a mudanças de hábitos revelando alergias ocultas.
- Relatar a história de uma participante com diversas tatuagens e que desenvolveu alergia a metais contidos nos pigmentos.
- Demonstrar a relevância do conservante metilisotiazolinona na etiologia das DC alérgicas ocupacionais e a importância da utilização de uma bateria padrão contendo essa substância, de forma isolada, para seu diagnóstico.
- Apresentar o caso de um jovem de 25 anos com a síndrome de Rubinstein-Taybi que procura assistência visando unicamente avaliar alergia alimentar através de testes de contato.

- Ressaltar a importância crescente da metilisotiazolinona como um dos alérgenos responsáveis pela DC alérgica, tendo como manifestação principal o eczema de mãos.
- Alertar para o diagnóstico de sensibilidade ao clioquinol não só nos casos em que há surgimento dos eczemas característicos, mas também naqueles em que há piora ou falta de resposta da lesão que motivou seu uso.
- Relatar o caso clínico de um trabalhador de madeira que desenvolveu DC alérgica ao bálsamo do Peru.
- Produzir uma referência bibliográfica para ser utilizada na capacitação profissional de futuros especialistas.

3 MÉTODO

3.1 Delineamento do Estudo

A pesquisa clínica foi transversal, observacional, descritiva e analítica, tendo sido realizada com indivíduos oriundos do serviço público da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) no período de março a dezembro de 2020.

3.2 Aspectos Éticos

A pesquisa foi elaborada segundo o estabelecido pela Resolução CNS nº 466/2012 e seguiu todas as diretrizes nacionais e internacionais de Boas Práticas de Pesquisa Clínica, em especial a Declaração de Helsinque e seus documentos subsequentes. O trabalho foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal - CEP FEPECS/SES/DF. CAAE: 22295219.9.0000.5553. Parecer consubstanciado: 3.711.423 (Anexo A).

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) e de Autorização para Utilização de Imagem (Apêndice B), após serem fornecidas explicações de todos os procedimentos realizados, bem como informações que o participante poderia se retirar da pesquisa a qualquer momento, além da manutenção do sigilo e confidencialidade dos dados coletados.

3.3 Casuística

Foram recrutados 252 indivíduos atendidos nos ambulatórios de alergologia e dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) pertencente à SES-DF. Desse total, 44 participantes desistiram de realizar o procedimento pelo receio da situação pandêmica de COVID-19, apesar de terem sido seguidos todos os protocolos determinados pelas autoridades sanitárias. Assim, foram avaliados e completaram inteiramente o protocolo 208 participantes.

3.4 Seleção dos Participantes

3.4.1 Critérios de inclusão

A amostra foi selecionada dos indivíduos atendidos com hipóteses diagnósticas de dermatite alérgica de contato ou outros tipos de eczemas crônicos que não responderam com o tratamento habitual, nos serviços de Alergologia e Dermatologia do HRAN/SES-DF.

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os que não aceitaram as condições do TCLE (APÊNDICE A). Ainda foram excluídos os candidatos recrutados que apresentassem as seguintes condições:

- Dermatite ativa grave ou generalizada;
- dermatite na região dorsal;
- uso de imunossupressor sistêmico nas últimas 3 semanas antes do teste;
- uso de corticosteroide tópico ou inibidor da calcineurina no dorso até 1 semana antes do teste;
- exposição a irradiação solar até 2 semanas antes do teste;
- menores de 18 anos;
- gravidez ou lactação.

3.5 Instrumento de Coleta

3.5.1 Marcação do procedimento

Os participantes atendidos nos ambulatórios de alergologia e dermatologia da rede pública da SES-DF que tinham a indicação para o teste de contato receberam um termo de orientação ao participante (APÊNDICE C). Em seguida, foi marcado o seu procedimento no ambulatório de dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte.

3.5.2 Avaliação prévia

Os participantes assinaram o TCLE (APÊNDICE A). Em seguida foram submetidos a avaliação clínico-epidemiológica com o investigador principal de forma centralizada no ambulatório de dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte (APÊNDICE D). Os dados foram armazenados em um banco de dados para análise estatística e sumarização em figuras, tabelas e quadros.

3.5.3 Aplicação do teste de contato

Imediatamente após a avaliação prévia os participantes foram submetidos a aplicação do teste de contato. Foram 4 contensores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda) - previamente preparados com 10 substâncias cada. As substâncias do teste foram manipuladas, seguindo o seu *CAS number*, pela empresa IPI ASAC BRASIL, conforme orientação do CILAD²⁸ e da *Chemotechnique Diagnostics*²⁹. O local de fixação (dorso) foi devidamente higienizado e desengordurado com solução éter / álcool (Licor de Hoffmann®) e aguardava-se até ficar seco. Os contensores foram fixados, pressionando uniformemente para assegurar uma boa adesão.

3.5.4 Retirada dos contensores e primeira leitura

Após 48 horas do contato com a pele, os contensores foram removidos (D2). No momento da remoção foi realizada a marcação da pele com caneta dermatográfica, para facilitar a leitura posterior.

Um tempo de 15 minutos lhes foi permitido antes de começar a leitura para evitar confusão devido ao eritema causado pelo destacamento das placas. Em seguida foi realizada a primeira leitura (D2).

A leitura seguiu uma classificação de intensidade de acordo com a Tabela 1:

Tabela 1 — Critérios de leitura¹⁷. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Escore de Reação de Teste de Contato		
Negativo	-	Sem reação
Duvidoso	?	Eritema mal definido
Positivo fraco	+	Eritema definido, infiltração e pápula
Positivo forte	++	Eritema, infiltração, pápula e vesícula
Positivo muito forte	+++	Eritema, infiltração, pápula e vesículas coalescentes ou bolhas

Fonte: Adaptado de Patch... (2020, p. 65)

3.5.5 Segunda leitura

Após 96 horas da aplicação do teste foi realizada a segunda leitura (D4) seguindo os mesmos critérios da leitura de 48 horas (Tabela 1).

Os resultados obtidos foram armazenados em um banco de dados para análise estatística e sumarização em figuras, tabelas e quadros.

Cópia do resultado foi entregue ao participante com a indicação de que retornasse ao médico assistente (Anexo B).

3.5.6 Análise estatística

3.5.6.1 Análise descritiva

Variáveis qualitativas foram apresentadas por meio da frequência absoluta (n) e porcentagem (%). Variáveis quantitativas foram apresentadas por meio das medidas descritivas média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil.

3.5.6.2 Análise de associação

As análises foram realizadas em relação ao desfecho de 'teste de contato positivo'. Testes estatísticos de associação foram utilizados para avaliar a relação entre os desfechos e as diversas variáveis obtidas neste estudo. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste Qui-quadrado de Pearson com correção de

continuidade ou simulação e Monte Carlo quando necessário (ao menos uma casela esperava frequência menor que 5). Em tabelas 2 x 2 sem caselas vazias foi possível calcular a razão de chance com o respectivo intervalo de confiança.

Para as variáveis quantitativas, inicialmente foi utilizado o teste de Kolmogorov Smirnov para avaliar a normalidade dos dados. Rejeitou-se a hipótese nula de normalidade para as duas variáveis utilizando-se, portanto, o teste U de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas.

3.5.6.3 Análise de regressão logística

Foi realizada uma regressão logística binária múltipla para identificar as principais variáveis explicativas associadas aos resultados do 'teste de contato positivo'.

O modelo matemático da regressão logística é apresentado abaixo

$$\text{logit}[\pi(x)] = \beta_0 + \beta_1x_1 + \dots + \beta_nx_n,$$

onde logit é a função de ligação, $\pi(x)$ é a probabilidade estimada, x_i são as variáveis independentes e β_i são os coeficientes estimados pela regressão logística.

Inicialmente todas as variáveis foram inseridas no modelo, depois foram utilizadas técnicas estatísticas de seleção de variáveis baseadas na inserção de variáveis (método forward stepwise: condicional, razão de verossimilhança e Wald) e na retirada de variáveis (método backward stepwise: condicional, razão de verossimilhança e Wald). As técnicas de retirada de variáveis apresentaram melhores ajustes e poder preditivo, sendo escolhido o método razão de verossimilhança, por ser o mais adequado. A significância dos parâmetros da regressão foi testada pelo teste estatístico de Wald.

3.5.6.4 Análise de cluster

A análise de cluster é uma técnica estatística usada para classificar elementos em grupos, de uma forma em que elementos dentro de um mesmo cluster sejam mais parecidos, e elementos em clusters diferentes sejam distintos entre si.

Para definir a semelhança – ou diferença – entre os elementos foi usada uma medida em função da distância euclidiana quadrática. O cluster utilizado foi o cluster hierárquico (algoritmo que considera vários agrupamentos possíveis), com dendrograma utilizando ligação de Ward.

As análises dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23, 2015. O nível de significância utilizado em todo estudo foi de 5%.

4 RESULTADOS

Foram analisados 208 indivíduos entre março e dezembro de 2020. Um total de 39 homens (18,75%) e 169 mulheres (81,25%) entre 18 e 89 anos. A média de idade foi de 42,6 anos. Aqueles com idade entre 18 e 22 anos e 33 e 37 anos, correspondem as variações onde um maior número de testes pode ser observado, principalmente para o sexo feminino (Figura1).

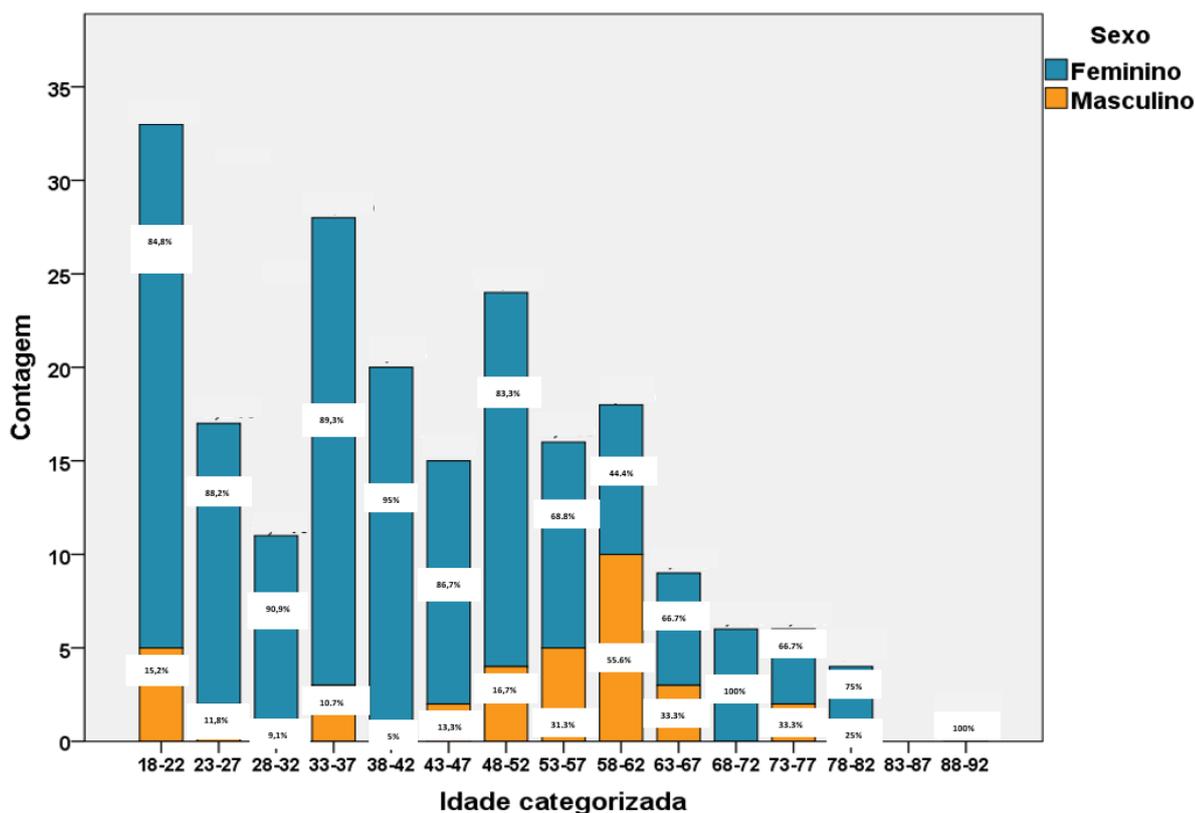


Figura 1 — Número de testes de contato de acordo com idade e sexo. Brasília/DF, Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Uma caracterização descritiva da população de participantes com o índice MOAHLFAP (masculino; ocupacional; atopia; dermatite de mãos, pernas ou face; ≥ 40 anos; ≥ 1 reação positiva) foi utilizado (Tabela 2). O índice MOAHLFAP é uma expressão mnemônica em inglês, visando a comparação ente diferentes trabalhos,

que lista as proporções de certas variáveis demográficas, nomeadamente M para sexo masculino, O para o carácter ocupacional da dermatite, A para atopia, H para mão, L para perna, F para a face como local afetado e o último A para a proporção de participantes com 40 anos ou mais. O P é a proporção de participantes positivos ao menos a um alérgeno da bateria padrão.

Tabela 2 — Caracterização descritiva da população participante de acordo com o índice MOAHLFAP. Brasília/DF, Brasil, 2021.

Característica	N (%)
Masculino	39 (18,7)
<i>Feminino</i>	<i>169 (81,3)</i>
Ocupacional	40 (19,2)
Tríade atópica	
Rinite	76 (36,5)
Dermatite atópica	24 (11,7)
Asma	23 (11,2)
Mãos	86 (43,0)
Membros inferiores	51 (25,5)
Face	54 (27,0)
Idade \geq 40 anos	110 (52,9)
Índice de positividade (\geq 1 reação alérgica)	145 (69,7)

A maioria dos participantes eram brancos (66,3%). De acordo com o tipo de ocupação de cada indivíduo, foi realizado o agrupamento em 12 categorias: administrativo/advogado, agricultura, aposentado/desempregado, construção civil, doméstico/cuidador/limpeza/cozinha, estudante, professor, profissional de salão de beleza, profissional da saúde, segurança, vendedor/atendente e outros. Esses dados demográficos estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 — Etnia e ocupação dos participantes testados. Brasília/DF, Brasil, 2021.

Característica	N (%)
Etnia	
Branca	138 (66,3)
Parda	56 (26,9)
Negra	14 (6,7)
Ocupação	
Administrativo / advogado	56 (27,0)
Doméstico / cuidador / limpeza / cozinha	34 (16,4)
Estudante	33 (15,9)
Profissional da Saúde	23 (11,1)
Aposentado / desempregado	20 (9,7)
Vendedor / atendente	9 (4,3)
Professor	7 (3,4)
Segurança	6 (2,9)
Construção civil	3 (1,4)
Salão de beleza	3 (1,4)
Agricultura	2 (1,0)
Outros	11 (5,3)

O tempo de evolução de doença (DC) com mais de 3 anos foi o mais frequente (36,5%). Um período de doença entre 1 e 3 anos e aqueles com menos de 6 meses apresentaram frequências de 23,6% e 26,0%, respectivamente; enquanto dermatite com uma duração entre 6 meses e 1 ano representou 13,9% dessa população. A figura 2 mostra o tempo de evolução do quadro clínico.

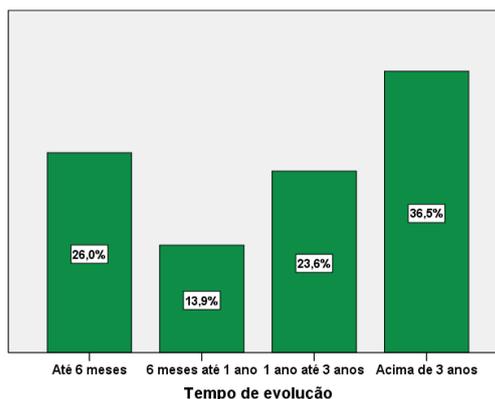


Figura 2 — Tempo de evolução da Dermatite de Contato. Brasília/DF, Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

O teste de contato foi positivo em 69,7% dos casos (145 participantes). A mediana de idade dos que tiveram um teste positivo foi de 40 anos, sem significância estatística ao comparar com os participantes cujo resultado foi negativo ($p = 0,930$ – teste U de Mann-Whitney). De todos os participantes testados, 63 casos (correspondendo a 30,3%), a despeito de ter uma suspeita clínica, não mostraram reatividade. Dos testes positivos, 82,8% eram mulheres. (OR = 1,371; $p = 0,398$; $n = 120$) (Figura 3). Entre os homens, 64,1% ($n = 25$) tiveram o teste positivo.

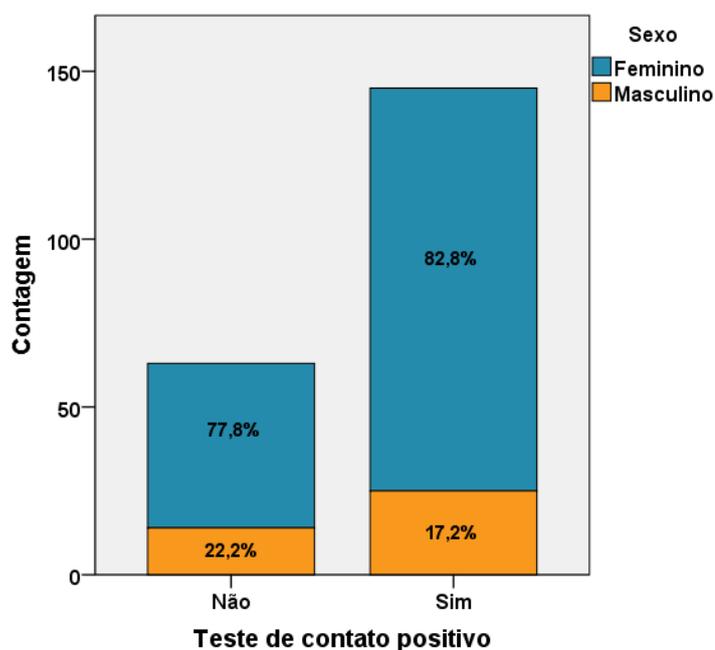


Figura 3 — Distribuição de Teste de contato positivo de acordo com o sexo. Brasília/DF, Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Houve importante variação nas localizações anatômicas entre os participantes e muitos tiveram múltiplas áreas comprometidas. As mãos foram as áreas mais comumente afetadas (43,0%), seguido pelos membros superiores (33,0%) e pela face (27,0%) (Fig. 4). Áreas tais como os membros inferiores, tronco e pescoço também mostraram considerável acometimento; enquanto a região anogenital constituiu a localização anatômica com menor acometimento (3,5%).

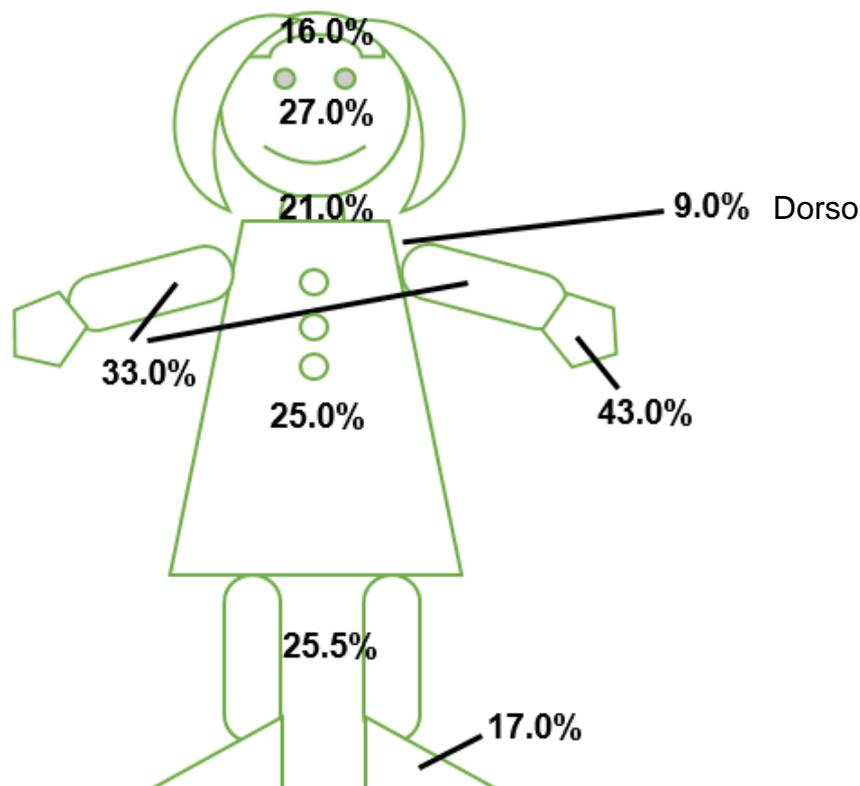


Figura 4 — Principais áreas corporais acometidas e percentual de indivíduos afetados. Brasília/DF, Brasil, 2021

Fonte: Belluco, 2021.

Em relação a todos os participantes avaliados, 69,2% tiveram um diagnóstico final primário de DCA. Foi diagnosticado DC por irritante primário em 19,7%. Dermatite atópica foi o diagnóstico final em 7,2% (Fig. 5).

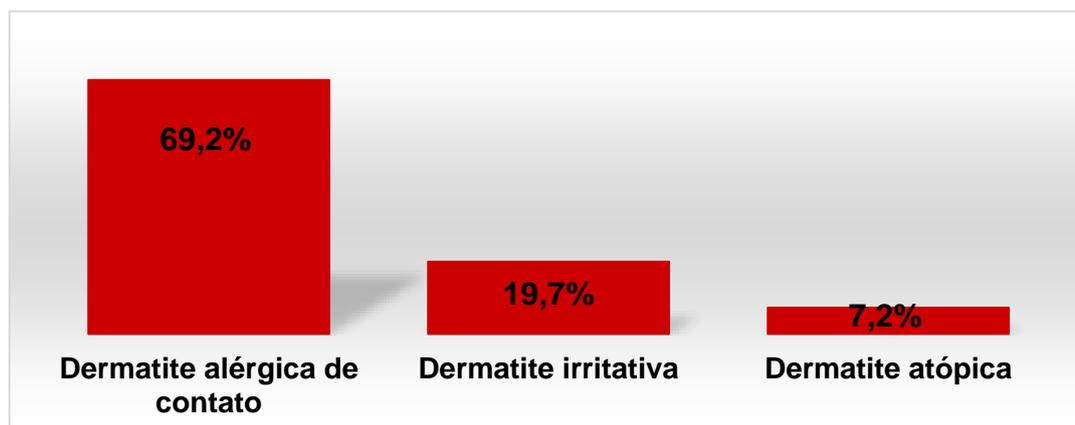


Figura 5 — Distribuição percentual das formas clínicas de dermatites diagnosticadas. Brasília/DF, Brasil, 2021

Fonte: Belluco, 2021.

Entre os participantes com teste de contato positivo, 57,3% (OR = 0,793, $p = 0,457$) destes participantes referiam antecedentes pessoais de atopia e 58,74% (OR = 1,208, $p = 0,539$) apresentavam algum antecedente familiar de atopia. Com relação a reações de hipersensibilidade nesses indivíduos; 8,39% (OR = 0,425, $p = 0,051$) referiam asma, e 35,86% apresentavam rinite alérgica (OR = 0,909 $p = 0,759$). Identificou-se o índice de 11,19% (OR = 0,850, $p = 0,726$) para dermatite atópica. Entretanto não houve correlação estatisticamente significativa entre essas comorbidades e a presença de teste de contato positivo.

Com relação ao número de reações positivas observamos que a maioria dos participantes com teste positivos tiveram 1 a 3 reações. Somente 13,9% ($n = 29$) mostraram 4 ou mais reações positivas (Tabela 4).

Tabela 4 — Número de reações positivas por participante. Brasília/DF, Brasil, 2021.

	n (%)	
	0	63 (30,3)
	1	47 (22,6)
Número de testes positivos	2	45 (21,6)
	3	24 (11,5)
	4	19 (9,1)

5	8 (3,8)
6	2 (1,0)
Total	208 (100,0)

A intensidade das reações positivas +, ++ e +++ variaram consideravelmente entre as substâncias. A tabela 5 demonstra a intensidade para as principais substâncias da bateria latino-americana.

Tabela 5 — Intensidade das reações observadas com os principais alérgenos. Brasília/DF, Brasil, 2021.

	Não	+	++	+++
Sulfato de Neomicina	135 (93,1)	6 (4,1)	3 (2,1)	1 (0,7)
Cloreto de Cobalto	129 (89,0)	10 (6,9)	4 (2,8)	2 (1,4)
Caína mix	122 (84,1)	21 (14,5)	1 (0,7)	1 (0,7)
Sulfato de Níquel	78 (53,8)	25 (17,2)	33 (22,8)	9 (6,2)
Formaldeído	135 (93,1)	7 (4,8)	3 (2,1)	0 (0,0)
Perfume mix I	113 (77,9)	25 (17,2)	6 (4,1)	1 (0,7)
Metildibromo glutaronitrilo	130 (89,7)	12 (8,3)	3 (2,1)	0 (0,0)
Tetracloropaladato de sódio	104 (71,7)	28 (19,3)	12 (8,3)	1 (0,7)
Timerosal	118 (81,4)	12 (8,3)	13 (9,0)	2 (1,4)
Metilisotiazolinona	117 (80,7)	4 (2,8)	10 (6,9)	14 (9,7)

Das reações alérgicas positivas, os 10 alérgenos mais frequentes e suas respectivas proporções foram pela ordem: Sulfato de níquel (32,2 %, n = 67), tetracloropaladato de sódio (19,7%, n = 41), perfume mix I (15,4%, n = 32), MI (13,5 %, n = 28), timerosal (13,0%, n = 27), caína mix (11,1%, n = 23), cloreto de cobalto (7,7%, n = 16), metildibromo glutaronitrilo (7,2%, n = 15), sulfato de neomicina (4,8%, n = 10), formaldeído (4,8%, n = 10) (Fig. 6).

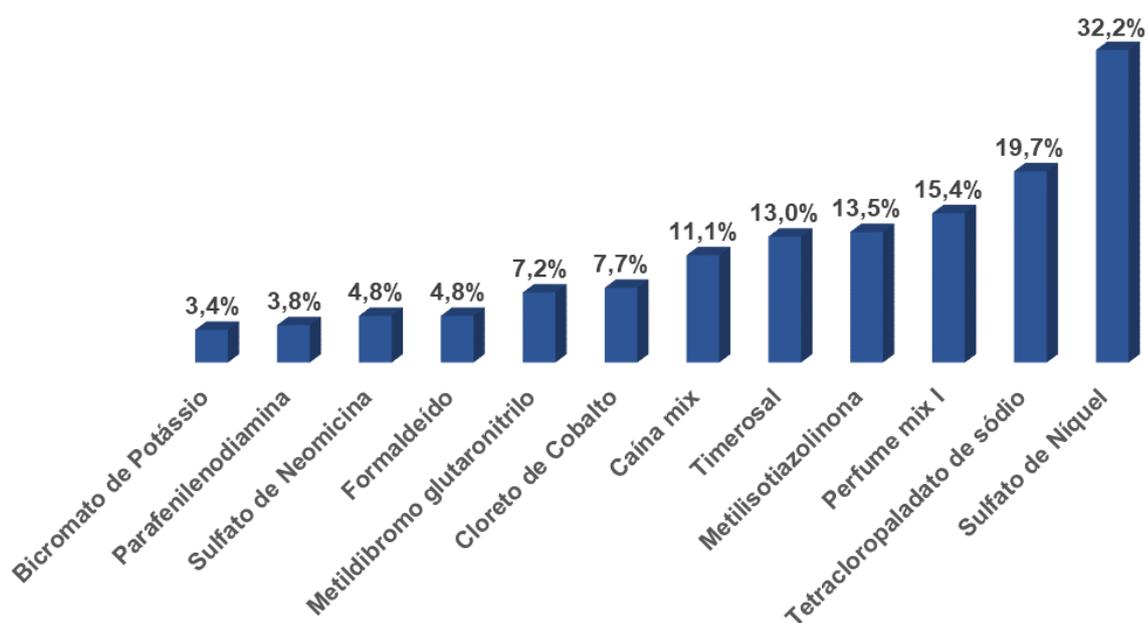


Figura 6 — Principais alérgenos que apresentaram reação positiva pela aplicação do teste de contato. Brasília, DF-Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Foram realizadas quatro regressões logísticas binárias múltiplas para identificar as principais variáveis explicativas associadas aos resultados dos alérgenos mais prevalentes: Sulfato de Níquel, Perfume mix I, Tetracloropaladato de sódio e Metilisotiazolinona (MI). Após a inserção das variáveis explicativas, nenhuma variável apresentou significância estatística, por isso foram utilizadas técnicas de seleção de variáveis para melhorar os modelos matemáticos. Para a variável resposta Sulfato de Níquel, no modelo de regressão logística multivariada, mulheres apresentam 2,683 vezes mais chance de ter teste positivo para em comparação aos homens ($p = 0,038$). Participantes com alergia a perfume mix I tem 2,786 vezes mais chance de ter história familiar de alergia ($p = 0,026$). Participantes sensíveis a tetracloropaladato de sódio têm 5,071 vezes de ocorrer em mulheres ($p = 0,034$). Já os que tiveram testes positivos a MI apresentaram 2,826 ($p = 0,047$) e 6,802 ($p < 0,001$) vezes mais chance de ter lesão na face e mãos respectivamente.

4.1 Produtos

Os experimentos deste trabalho foram conduzidos no período de março a dezembro de 2020 e os resultados foram apresentados sob a forma de artigos científicos. Foram elaborados um artigo original principal, sete artigos originais através de relatos de caso e dois artigos apresentados em anais de congresso. Além disso, os resultados também estão estruturados em carta ao editor e publicação de capítulo de livro.

O artigo original principal (Apêndice E) foi elaborado sobre a resposta ao teste de contato utilizando bateria latino-americana adaptada em indivíduos atendidos em hospital de referência em dermatologia e alergologia pelo Sistema Único de Saúde de Brasília - DF. O artigo intitulado “**Accurate diagnosis of contact dermatitis by patch testing using an adapted Latin American baseline series**” foi submetido em outubro de 2021 ao periódico *Contact Dermatitis* (ISSN 1600-0536), jornal oficial da *European Society of Contact Dermatitis*. O periódico é indexado nas principais bases bibliográficas incluindo o SCOPUS, sendo seu *Impact factor* 6,6 (*Highest percentile* = 76%). O artigo foi submetido em inglês, sendo sua revisão realizada pela *American Journal Experts* (AJE) (Anexo C).

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso de uma participante com queilite alérgica de contato relacionado a própolis. O artigo intitulado “**Queilite alérgica de contato causada por própolis: Relato de caso**” foi aceito para publicação no periódico *Einstein* (São Paulo) (ISSN 1679-4508), publicação oficial de divulgação científica do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. O periódico é indexado na *ACADEMIC SEARCH PREMIER*, LILACS, PUBMED / MEDLINE, *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), SCOPUS, *WEB OF SCIENCE*, PMC, DOAJ, EMBASE. Seu fator de impacto pelo Scopus (*CiteScore* = 1,2; *Highest percentile* = 49%) (Apêndice F).

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso de uma participante com sensibilidade a cocamidopropil betaína e que se automedicava com produto a

base de neomicina, o qual também era sensível. O artigo intitulado “**Dermatite de contato agravada por outra sensibilidade em automedicação - Relato de caso**” foi aceito para publicação no periódico Medicina (Ribeirão Preto) (ISSN 2176-7262) editada pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. O periódico é indexado nas bases bibliográficas do DOAJ, LILACS e SCOPUS. Seu fator de impacto pelo Scopus (*CiteScore* = 0,1; *Highest percentile* = 9%) (Apêndice G). Declaração de aceitação do artigo pelo periódico encontra-se em Anexo D.

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso de uma participante com sensibilidade a resina epóxi de bisfenol A que se manifestou após mudança de hábito com o isolamento social provocado pela pandemia de COVID-19. O artigo intitulado “**Dermatite alérgica de contato revelada pela pandemia de COVID-19: Relato de caso**” foi publicado no periódico *Scientia Médica* (ISSN 1806-5562) que corresponde a revista médica editada pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. O periódico é indexado nas bases bibliográficas do BVS, DIALNET, DOAJ, EMBASE, GOOGLE SCHOLAR, INFOBASE INDEX, LILACS, LATININDEX, LIVRE-CNEN, CAPES, REDIB, ROAD, SCIMAGO, SCOPUS E WEB OF SCIENCES. Seu fator de impacto pelo Scopus (*CiteScore* = 0,5; *Highest percentile* = 29%) (Apêndice H).

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso de uma participante com sensibilidade aos metais presentes nos pigmentos de suas tatuagens. O artigo intitulado “**Dermatite alérgica de contato a metais em pigmentos de tatuagem**” foi aceito para publicação no periódico Revista Científica da Associação Médica do Rio Grande do Sul (AMRIGS) (ISSN 0102-2105). O periódico é indexado no INDEX MEDICUS LATINO-AMERICANO e LILACS (Apêndice I).

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso demonstrando a relevância do conservante metilisotiazolinona como etiologia da DC alérgica. O artigo intitulado “**Alergia à Metilisotiazolinona: Relato de caso**” foi publicado no periódico Revista Médica de Minas Gerais (RMMG) (ISSN 2238-3182). O periódico é indexado no LILACS, PERIODICA e LATININDEX (Apêndice J).

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso de um participante que se apresentou para fazer teste alérgico e foi observado uma imunodeficiência sintômica associada a esofagite eosinofílica. O artigo intitulado “**Síndrome de Rubinstein-Taybi associado a imunodeficiência e esofagite eosinofílica: Relato de caso**” foi aceito para publicação no periódico Revista Portuguesa de Imunoalergologia (RPIA) (ISSN 0871-9721) órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. O periódico é indexado nas bases bibliográficas da SCIELO, *WEB OF KNOWLEDGE*, *THOMSON REUTERS* e SCOPUS. Seu fator de impacto pelo Scopus (*CiteScore* = 0,4; *Highest percentile* = 8%) (Apêndice K). Declaração da aceitação do artigo pelo periódico encontra-se em Anexo E.

Foi elaborado artigo original através de um relato de caso de uma participante com grave eczema de mãos com sensibilidade significativa a metilisotiazolinona. O artigo intitulado “**Dermatite alérgica de contato à metilisotiazolinona**” foi publicado no periódico Revista de Medicina e Saúde de Brasília (ISSN 2238-5339) (Apêndice L).

Foi publicado resumo em Anais de Congresso, no periódico Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (ISSN 2526-5393) (revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI e revista oficial da *Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología* - SLAAI) - Anais do XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em 2020 intitulado “**Úlcera de estase sem resposta ao tratamento: Possibilidade de sensibilidade alérgica ao clioquinol**”. Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(Supl 1):S121 (Apêndice M). Certificação do Trabalho (Anexo F).

Foi publicado resumo em Anais de Congresso, no periódico Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia (revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia - ASBAI e revista oficial da *Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología* - SLAAI) - Anais do XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia em 2020 intitulado “**Dermatite de contato a madeira: Indicador**

importante de alergia a perfumes". Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(Supl 1):S102 (Apêndice N). Certificação e Apresentação do trabalho (Anexo G).

Além do artigo original e dos relatos de caso, os produtos também estão estruturados em carta ao editor (Apêndice O) e publicação de capítulo de livro (Apêndice P).

5 DISCUSSÃO

O estudo foi bastante peculiar, buscou-se diminuir as variáveis influenciadoras padronizando-se um único pesquisador como leitor e responsável pelo preparo de todos os testes de contato durante o período do estudo, com o objetivo de minimizar a variabilidade entre observadores, ocorrida em outros estudos publicados. Metodologia similar encontramos apenas no trabalho realizado em Massachusetts³⁴. Além disso, a nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo prospectivo para avaliar a bateria padrão Latino-Americana, proposta pelo CILAD²⁸ numa ampla seleção de participantes brasileiros com suspeita de alergia de contato.

Entender os aspectos epidemiológicos de uma comunidade específica que sofre de certa patologia é fundamental para adequada abordagem, especialmente no caso de DC, pois o manejo pode ser, muitas vezes, apenas a retirada do agente etiológico. Esse estudo constitui uma iniciativa, incluindo uma população assistida de um único centro no qual os principais aspectos clínicos e sociodemográficos são descritos, bem como os principais alérgenos implicados³⁵. Na pesquisa analisamos variáveis como idade, sexo, ocupação, antecedentes pessoais e familiares de atopia, localização do acometimento, dentre outros, e sua correlação com o resultado do teste de contato.

Testes de contato conjuntamente com a anamnese e características clínicas típicas são etapas especiais na identificação do alérgeno causal específico em indivíduos com DC alérgica¹⁹. A frequência de testes de contato positivo foi de 69,7%. Em trabalho utilizando a bateria padrão europeia foi de 62,2%¹⁹. Em outra pesquisa que se utilizou a bateria padrão norte americana com 50 elementos, 1 ou mais reações positivas foram observadas em 60,2% dos participantes³⁴. No entanto a comparação com estudos utilizando outras baterias não é adequada, pois se utiliza outras substâncias. Já em trabalho argentino, se utilizando a bateria latino-americana, similar a nossa, o teste foi positivo em 82,4% dos casos³². Não temos dados brasileiros utilizando a bateria latino-americana para comparação com os nossos resultados. Estudo nacional retrospectivo utilizando a bateria padrão brasileira não faz referência a frequência de testes positivos, porém refere que os principais sensibilizantes foram o sulfato de níquel, timerosal e bicromato de potássio.

Neste estudo, a média de idade para uma confirmação diagnóstica identificada pela bateria latino-americana foi de 42,6 anos. Essa idade é menor em relação ao relatado em outros países. Por exemplo, trabalho americano realizado em Massachusetts a idade média foi de 47,7 anos³⁴. Já em estudo multicêntrico, do *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) a média de idade também foi de 47 anos³⁶. Uma explicação possível seria que este trabalho foi realizado durante a pandemia de Covid-19, portanto é compreensível que pessoas idosas tenham tido receio de realizar o procedimento, apesar de termos seguido rigorosamente as normas sanitárias, reduzindo assim a média de idade observada. As idades entre 18 a 22 e 33 a 37 correspondem às variações onde um maior número de testes foi realizado. É ainda incerto o motivo de ser comum observar uma maior prevalência de DC nessas faixas etárias. Costuma-se observar maior prevalência nos adultos após os 30 anos e uma explicação possível seria o encontro habitual de um tempo prolongado para se desenvolver sensibilização aos alérgenos, bem como a necessidade de repetida exposição a eles³⁵.

Dos participantes analisados a maioria foi de mulheres (81,25%). Além disso, o sexo feminino foi o que apresentou maior positividade ao teste (82,8%), mas esse dado não foi estatisticamente significativo ($p = 0,398$). Em avaliação retrospectiva num período de 6 anos, no qual 585 indivíduos foram testados, entre os resultados positivos, 73% eram de mulheres⁵. Acredita-se que o predomínio das mulheres é causado por uma maior exposição a produtos de uso pessoal, cosméticos e bijuterias. Influência hormonal também poderia ajudar a explicar^{5,35}. Por outro lado, a diferença entre os gêneros pode responder a fatores culturais. Em geral, mulheres procuram mais consultas médicas e têm um melhor controle de sua saúde do que os homens, portanto o diagnóstico é mais comumente realizado³⁵.

Encontramos 57,3% dos participantes com história pessoal de doença alérgica relatada, enquanto uma história familiar de atopia estava presente em 58,7%, dentre àqueles com teste positivo. De modo contrário, em trabalho científico publicado agora em 2021, somente 16% dos pacientes reportaram uma história pessoal de atopia¹². Já em outro estudo recente, a presença de antecedentes de hipersensibilidade foi encontrada em um terço dos indivíduos³⁵. Acreditamos que seria controverso tentar explicar essa alta suscetibilidade de nossa população a doenças alérgicas relacionadas. Na verdade, a origem que explicaria a associação

entre essas doenças é provavelmente multifatorial, incluindo predisposição familiar e ambiental, bem como fatores inerentes relacionados ao comportamento individual e seu modo de vida³⁵.

Dermatite relacionado a ocupação foi detectada em 19,2% dos participantes. Outro estudo evidenciou prevalência discrepante, detectando apenas 5,4%¹². Porém, existe trabalho mostrando que o caráter ocupacional das lesões cutâneas foi achado em 21,1%, denotando que usualmente há grande variabilidade nessa prevalência¹⁹. Em relação a atividade laboral, os participantes que exercem cargos administrativos (funcionários públicos) constituem o grupo mais afetado representando 27%. Esse resultado difere de outro cujo trabalho doméstico foi o mais comum³⁵. Acreditamos que por estarmos na capital do país, o tamanho da máquina do estado que leva a um grande contingente de funcionários, seja o responsável por esse predomínio.

As mãos foram a localização mais frequente de DC, com acometimento em 43% dos casos, seguido pelos membros superiores com 33%. Também em outro estudo, a principal localização anatômica está nas mãos acompanhado pelos membros superiores com 64,8% e 44,6% respectivamente³². De forma similar, também para os turcos, as mãos foram o sítio primário mais comum de dermatite (49,3%)¹². A explicação da predominância do acometimento da mão é o fato de ser a área mais envolvida nas atividades cotidianas, sendo repetidamente exposta a diversos alérgenos. Essa alta prevalência das mãos tem um considerável impacto em aspectos relacionados ao trabalho, substancial peso econômico sobre a sociedade, além de afetar a qualidade de vida dos indivíduos afetados³⁷.

Os principais alérgenos causadores de dermatite de contato variam dependendo da região geográfica analisada. Grandes países podem ter diferenças nos alérgenos entre regiões, assim o nosso trabalho realizado em Brasília pode não refletir a situação de um país de dimensões continentais como o Brasil. Os 10 principais alérgenos mais frequentemente positivos foram compostos de 3 metais (níquel, paládio e cobalto), 4 conservantes (metilisotiazolinona – MI, timerosal, metildibromo glutaronitrilo), 2 medicamentos (caína mix e neomicina) e 1 fragrância (perfume mix I).

O alérgeno mais frequente em nossa amostra foi o sulfato de níquel com 32,2% de positividade. O mesmo ocorreu no estudo do NACDG, no qual o níquel reteve sua posição como o alérgeno mais comumente positivo, atingindo uma prevalência

de 16,2%³⁶. Em outro trabalho, utilizando a bateria padrão europeia, 27,8% dos indivíduos mostraram uma resposta alérgica ao sulfato de níquel¹⁹. Revisão sistemática evidenciou uma prevalência de 11,4% entre 34.102 indivíduos testados, sendo que a prevalência entre os homens foi de 4,3% e 15,7% entre as mulheres¹³. Nesta pesquisa, através de análise multivariada, as mulheres apresentaram 2,7 vezes mais chance de ter teste positivo para o níquel do que os homens ($p = 0,038$). Este dado também é corroborado quando se utiliza bateria específica de metais. Acredita-se que isso se deva porque o sexo feminino tem exposição mais precoce e intensa a bijuterias³⁸. Esse elemento é um metal onipresente, com sensibilidade crescente, sendo o alérgeno mais comum achado mundo afora⁹. Desse modo, é também frequentemente usado em armações de óculos, fivelas e fechos metálicos, moedas, ferramentas, aparelhos ortodônticos e brinquedos, dentre outros^{5,9}. Assim, em especial com relação ao níquel, o teste de contato é imperioso para garantir o diagnóstico precoce da alergia específica e a adequada intervenção³⁴.

Alergia aos metais foram o grupo com maior causa de sensibilidade em nossa pesquisa. O paládio, aqui representado pelo tetracloropaladato de sódio, teve uma elevada sensibilidade, sendo positivo em 19,7% dos testes, a qual relacionamos ao uso habitual de bijuterias. O mesmo ocorreu no estudo que utilizou a bateria Latino-Americana, cujo paládio também foi o segundo hapteno mais frequentemente positivo com 41,9%³². É importante que se diga que o paládio não está presente na bateria padrão europeia e americana. Exposição ao paládio também pode vir de aparelhos dentários e produtos eletrônicos. Além disso, especula-se que outros metais, como o paládio e o cobalto, podem estar substituindo o níquel em produtos populares, levando ao aumento na presença desses metais³⁸. E mais, reações positivas aos sais de paládio são comumente associadas a reações positivas no teste de contato ao sulfato de níquel³². Reatividade cruzada entre o níquel e o paládio têm sido explicadas porque ambos os elementos pertencem ao mesmo grupo na tabela periódica³⁹. Esses fatos ajudam a explicar a alta sensibilização ao paládio observado no estudo científico que avaliou pacientes com suspeita de alergia a metais (19,6%), utilizando bateria específica de metais, especialmente em pacientes do sexo feminino (25,9%)³⁸. Esta pesquisa também demonstrou, através de análise multivariada, uma relação significativa do paládio com o sexo feminino (p

< 0,05). Como de resto polissensibilização a metais tem sido relacionado ao sexo feminino⁴⁰.

A alergia a perfume mix I também foi observada em grande proporção, sendo a terceira substância com mais resultados positivos com uma prevalência de 15,4%. Ainda foi encontrada, na análise multivariada, relação significativa da sensibilidade ao perfume mix I com história familiar de atopia ($p < 0,05$). Deve-se ter em mente que fragrâncias são largamente adicionados a produtos de uso diário como àqueles de uso doméstico, medicamentos tópicos e cosméticos⁴¹. Enfatizou-se que o perfume mix I foi o segundo alérgeno mais comum na população em geral, em revisão sistemática realizada, sugerindo que sua ocorrência está se tornando um fenômeno endêmico¹³. Em importante trabalho multicêntrico europeu, alergia de contato a perfume mix I foi visto em 6,9% dos testes realizados⁴². Já, o NACDG encontrou 9,2%, sendo perfume mix I o quarto alérgeno mais comumente positivo³⁶. Uma preocupação é que há estudo comparativo que observou notado incremento na sensibilidade de contato a alérgenos de fragrâncias entre 2013 e 2019 em relação ao período de 1998 a 2005¹². Além do mais, esses dados devem estar subestimados no que se relaciona a probabilidade de alergia de contato a fragrâncias, uma vez que esse extrato cobre somente 8 de 82 haptenos conhecidos como causa dessa alergia¹³. Assim, a necessidade para uma nova fragrância mix expandida foi reconhecida nos anos 90, quando se constatou que 15% das alergias a perfumes não eram identificadas pelo perfume mix I. Perfume mix II foi capaz de identificar outros indivíduos com sensibilidade a fragrâncias não diagnosticados pelo perfume mix I⁴³. A bateria que utilizamos também possui perfume mix II, sendo encontrado uma prevalência de alergia de contato de 2,4%. Dados semelhantes ao deste estudo (2,1%) foi encontrado em trabalho que também utiliza o extrato de perfume mix II em sua bateria¹².

Derivados da isotiazolinona são largamente usados como conservantes, principalmente em produtos de uso pessoal, doméstico e industrial⁴⁴. A mistura composta de MCI / MI na proporção de 3:1, causou graves índices de sensibilização no passado. Nos últimos anos, usando o MI, como conservante isolado em cosméticos, observou-se o surgimento de uma pandemia de dermatites a essa substância⁴⁵. Por isso, MI foi denominado “alérgeno do ano” em 2013 pela *American Contact Dermatitis Society*⁴³. Trata-se de uma substância potencialmente

sensibilizante primária, que tem sido utilizada em uma concentração maior para ser efetiva, o que explica a explosão de casos em todo o mundo⁴⁶. Nesta casuística, a MI atingiu um lugar de destaque ficando em quarto lugar, com 13,5% de positividade. Porém a associação MCI/MI teve apenas 0,5% de positividade. Os dados, em relação a MI, foram muito semelhantes aos encontrados em importantes trabalhos internacionais. O grupo do NACDG em seu último levantamento encontrou uma taxa de sensibilização de 15,3% para MI e 11% para a associação MCI/MI³⁶. A diferença na positividade da associação poderia ser em parte explicada por utilizarem a concentração de 0,02%, o dobro do encontrado na bateria latino-americana que utilizamos. Outro grupo utilizando a bateria padrão da *Mayo Clinic* encontrou que a MI (13,6%) foi a 2ª substância com maior índice de reação positiva, sendo superada apenas pelo sulfato de níquel⁴⁷. Em outro prospectivo semelhante ao nosso, alergia de contato a MI foi diagnosticado em 13,2%⁴⁸. No Brasil, estudo específico para detectar alergia as principais isotiazolinonas, MI foi positivo em 26,7% dos testes com relevância clínica de 93,8%. Esses autores observaram que 35,7% dos indivíduos com teste positivos a MI tinham resultados negativos para MCI/MI a 0,02%⁴⁹.

Foi observada, através de análise multivariada, significativa relação de MI com acometimento de face ($p < 0,05$) e principalmente de mãos ($p < 0,001$). É fato conhecido que DCA a MI afeta sobretudo face e mãos devido ao manuseio de produtos químicos. Exposição por aerodispersão a tintas e produtos de limpeza domésticos contendo MI é habitual, sendo descrita com envolvimento marcado da face⁴⁵. Outros também mostraram que a região topográfica mais foram as mãos (33,3%) seguido pela face (26,5%)⁵⁰. Em estudo se avaliando a bateria brasileira, a sensibilização MCI/MI a 0,5%, constatou também que as mãos foram o local mais afetado (58,6%), seguido pela cabeça, face e pescoço (48,3%)⁵¹.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dermatite de contato é uma condição inflamatória cutânea causada pela exposição a alérgenos de contato e irritantes. Não há dúvida que o campo de estudo sobre dermatite de contato é muito amplo e intrigante, impressionando por inúmeras publicações que continuam permanentemente sendo realizadas. Alguns dos motivos podemos afirmar que são bem claros. O primeiro é que apesar da dermatite de contato ser patologia absolutamente comum, a epidemiologia na população em geral não é bem conhecida. Geralmente, o principal motivo é porque dados estatísticos se referem a população que procura centros especializados para resolução da dermatose que a aflige, portanto com maior probabilidade de ter a doença e ter casos geralmente mais intensos. Não são observados estudos com exames diagnósticos na população em geral, em especial porque ter um teste de contato positivo não significa doença e sim apenas uma sensibilidade.

Outro aspecto que torna a patologia intrigante é o fato de ser multifatorial. Não se pode pensar exclusivamente nos agentes sensibilizantes e irritantes. Temos que pensar na constituição atópica, com suas alterações da barreira cutânea. Importância de condições laborais adversas devemos sempre ter em mente, por ser uma doença frequentemente ocupacional. Há muitos campos a serem explorados aqui, como sazonalidade, umidade ambiental e fatores genéticos / familiares para sensibilidades específicas a certas substâncias. Vários outros pontos poderiam ser abordados nesse tema.

É preciso se ressaltar a velocidade do conhecimento humano. Assim, a indústria se renova de modo espantoso, trazendo novos conservantes, novas fragrâncias, bem como novidades todos os dias. É a modernidade chegando numa rapidez nunca vista. O benefício disso traz consigo a capacidade do surgimento de novas sensibilidades e para isso a comunidade médico-científica deve estar em permanente estado de alerta para reconhecer novos casos que estão aí, mas precisam ser diagnosticados com ferramentas (baterias) amplas e atualizadas.

Porém em termos da ação profissional especializada a característica sublime da patologia é ser uma doença absolutamente prevenível! Assim, na maioria das vezes, apenas a identificação e o afastamento da substância pode ser o único tratamento necessário. Poucas ou quase nenhuma patologia da

alergologia/dermatologia mostram tão claramente isso. Aspecto tão singelo é gigante na responsabilidade que traz embutido. Diagnosticar, pode significar curar!

Esta pesquisa permitiu aos autores traçar um perfil compreensivo dos indivíduos com suspeita de dermatite alérgica de contato atendidos em nossa região. Portanto, o estudo traz um inédito conhecimento da população assistida com quadro clínico sugestivo de alergias de contato atendidos no Hospital Regional da Asa Norte (Brasília-DF). População essa, que procura assistência e que é referida a um exame diagnóstico justamente pela possibilidade, na maioria dos casos encontrados, de que algum alérgeno seja o responsável pela morbidade do participante. Assim, foi claramente identificado por análise estatística descritiva dados referentes ao sexo, idade, etnia, ocupação, atividades de lazer, tempo de doença, bem como área acometida, dentre outros.

A pesquisa ressaltou ainda casos emblemáticos de dermatite alérgica de contato, através de relatos de casos, sendo submetidos, aceitos e publicados em respeitadas revistas médicas. Isso reforça que a comunidade científica aceita e valoriza mostrar casos como esses que podem estar acontecendo em diversas partes do Brasil e que, muitas vezes, não são diagnosticadas justamente por não terem os devidos exames complementares que ajudariam imensamente na resolutividade de problemas relacionados.

Este estudo permitiu a formação de pessoal qualificado, em área médica tão importante e muitas vezes negligenciada, atuando na capacitação de médicos residentes das áreas de dermatologia e alergologia, bem como no corpo permanente de médicos e demais profissionais da saúde da Secretaria de Saúde, especificamente do Hospital Regional da Asa Norte - Brasília/DF.

Deve ser reforçado que uma anamnese adequada com exame físico cutâneo criterioso associados a teste de contato bem realizado, podem levar a significativo êxito no diagnóstico de indivíduos com suspeita de dermatite de contato. Desse modo, testes de contato com uma bateria padrão atualizada permanecem sendo o padrão ouro para identificação dos alérgenos envolvidos, sendo considerado um método seguro e prático. Este é o primeiro estudo conduzido no Brasil que analisa a bateria latino-americana adaptada em nossa população. Portanto, o estudo mostrou claramente as substâncias sensibilizantes na população estudada. Utilizando-se do teste de contato, pôde comprovar e ressaltar os agentes etiológicos responsáveis

pelos quadros nosológicos nos participantes, e aferir o que pode estar acontecendo de modo habitual na nossa comunidade. Dados estatísticos de análise multivariada apontaram relações importantes que auxiliarão condutas futuras no atendimento dessa condição.

Muito gratificante foi a observação do profundo agradecimento por parte do indivíduo por ter participado do estudo. A sensação única de, enfim, ter chegado no diagnóstico preciso do seu problema, que muitas vezes se arrastava por anos, levando a correta abordagem dele, estava estampada no semblante daquelas pessoas que não tinham tido essa oportunidade anteriormente.

Em suma, a referida dissertação mostra na prática a necessidade da realização de testes de contato regularmente com baterias modernas na população assistida pelo Sistema Único de Saúde, em especial em Brasília (Distrito Federal). Assim, serve de exemplo, para que políticas públicas possam agir ativamente e de modo concreto na resolutividade do sistema, proporcionando maior bem-estar para a nossa comunidade.

7 CONCLUSÃO

Esta pesquisa permitiu a compreensão do perfil da população avaliada com suspeita de dermatite de contato, em meio à pandemia de COVID-19 ocorrida durante o desenvolvimento do estudo:

- A média de idade foi de 42,6 anos;
- A maioria dos participantes eram brancos e do sexo feminino;
- O tempo de evolução da doença predominou acima de 3 anos;
- A positividade do teste de contato foi elevada;
- Os alérgenos mais frequentemente positivos foram sulfato de níquel, tetracloropaladato de sódio, perfume mix I e metilisotiazolinona.
- Em modelo de regressão logística multivariada o níquel e o tetracloropaladato de sódio tiveram relação estatisticamente significativos relacionados ao sexo feminino;
- Perfume mix I foi relacionado a história familiar de atopia;
- Metilisotiazolinona teve relação estatisticamente significativa com presença de lesões em face e mãos.

8 REFERÊNCIAS

1. Fonacier L, Noor I. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2018 Jun;120(6):592–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.03.003>.
2. Schnuch A, Carlsen BC. Genetics and Individual Predispositions in Contact Dermatitis. In: *Contact Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 13–52. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36335-2_2.
3. Nixon RL, Allnut KJ, Diepgen TL. 34 - Contact Dermatitis [Internet]. Ninth Edit. Middleton's Allergy 2-Volume Set. Elsevier Inc.; 2021. 553-561.e1 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54424-5.00035-6>.
4. Nguyen J, Chen JK. Environmental Causes of Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2021 Aug;41(3):375–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.04.002>.
5. Sundquist BK, Yang B, Pasha MA. Experience in patch testing. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2019 May;122(5):502–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.02.028>.
6. Elmas ÖF, Akdeniz N, Atasoy M, Karadag AS. Contact dermatitis: A great imitator. *Clin Dermatol* [Internet]. 2020 Mar;38(2):176–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2019.10.003>.
7. Bailiff OA, Mowad CM. Mimics of Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2021 Aug;41(3):493–515. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.04.009>.
8. Milam EC, Nassau S, Banta E, Fonacier L, Cohen DE. Occupational Contact Dermatitis: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(10):3283–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.004>.
9. Brar KK. A review of contact dermatitis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2021 Jan;126(1):32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.003>.
10. Holness DL. Occupational Dermatitis and Urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* [Internet]. 2021 Aug;41(3):439–53. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.04.006>.
11. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads P-J, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol* [Internet]. 2016 Feb;174(2):319–29. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14167>.
 12. Boyvat A, Kalay Yildizhan I. Patch test results of the European baseline series among 1309 patients in Turkey between 2013 and 2019. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jan 3;84(1):15–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13653>.
 13. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2019 Feb;80(2):77–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13119>.
 14. Foti C, Bonamonte D, Bosco A, Angelini G. Introduction and Epidemiology. In: *Clinical Contact Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 1–9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-49332-5_1.
 15. Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch Testing Pearls. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2019 Feb;56(1):110–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12016-018-8715-y>.
 16. Li Y, Li L. Contact Dermatitis: Classifications and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021 Jul 15;(June). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08875-0>.
 17. Lachapelle J-M, Maibach HI. Patch Testing Methodology. In: *Patch Testing and Prick Testing* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 39–84. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27099-5_3.
 18. Sabatini N, Cabrera R, Bascuñán C, Díaz-Narváez V, Castillo R, Urrutia M, et al. Reactividad y evolución de 4.022 tests de parche en dermatitis de contacto realizadas entre 1995 y 2011 en Santiago de Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015 Jun;143(6):751–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000600008&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
 19. Kasumagic-Halilovic E, Ovcina-Kurtovic N. Analysis of Epicutaneous Patch

- Test Results in Patients with Contact Dermatitis. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)* [Internet]. 2018 Oct;72(4):276–9. Available from: <https://www.ejmanager.com/fulltextpdf.php?mno=302643299>.
20. Cortés Pinto C, Sanmartín Novell V, Giménez-Arnau AM. Practical Advice to Correctly Perform Patch Test. *Curr Treat Options Allergy* [Internet]. 2019 Mar 14;6(1):71–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40521-019-0195-7>.
 21. Foti C, Bonamonte D, Filoni A, Angelini G. Patch Testing. In: *Clinical Contact Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 499–527. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-49332-5_23.
 22. Fonacier L. A Practical Guide to Patch Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2015 Sep;3(5):669–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2015.05.001>.
 23. Aerts O, Rustemeyer T, Wilkinson M. Comments on Various Baseline Series for Patch Testing. In: *Contact Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 663–77. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36335-2_95.
 24. Svedman C, Bruze M. Patch Testing: Technical Details and Interpretation. In: *Contact Dermatitis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 515–50. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36335-2_62.
 25. Belliboni N, De Avelar Alchorne ADO, Luiz A, Maruta CW, Costa EB, Rosa H, et al. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2000;75(2):147–56. Available from: <http://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/10194/Estudo-multicentrico-para-elaboracao-de-uma-bateria-padrao-brasileira-de-teste-de-contato>.
 26. Duarte IAG, Tanaka GM, Suzuki NM, Lazzarini R, Lopes AS de A, Volpini BMF, et al. Patch test standard series recommended by the Brazilian Contact Dermatitis Study Group during the 2006-2011 period. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013 Dec;88(6):1015–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000601015&lng=en&tlng=en.

27. Duarte I. Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results. *Am J Contact Dermat* [Internet]. 2002 Sep;13(3):125–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1046199X02000052>.
28. La Forgia M, Cannavo A, Fortunato L, Infante L, Kvitko E, Russo J. Dermatitis por contacto. 2015;1–30. Available from: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/CONSENSO-DERMATITIS-POR-CONTACTO-2015.pdf>.
29. Niklasson B. President ' s message For professional Table of Contents use only Table of Contents [Internet]. 2021. Available from: <http://www.chemotechnique.se/ckfinder/userfiles/files/Catalogue 2021 online.pdf>.
30. Lachapelle J-M. Baseline series of patch tests. In: Lachapelle J-M, Maibach HI, editors. *Patch Testing and Prick Testing* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 85–103. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27099-5>.
31. Chessé CD, Abaca MC, Bassoti A, Parra V. Artículo original Test del parche: utilidad para detectar dermatitis alérgica de contacto y prevalencia de alérgenos en nuestro medio Servicio de Dermatología , Hospital Luis Carlos Lagomaggiore . *Rev Médica Univ* [Internet]. 2018;14(1):1–7. Available from: <https://librosffyl.bdigital.uncu.edu.ar/app/navegador/?idobjeto=11042>.
32. Chessé CD, Abaca MC, Senarega A, Innocenti C, Bassoti A, Parra V. Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Mendoza: prevalencia de sensibilización a Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Mendoza: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados to en Mendoza: pr. *Dermatología Argentina* [Internet]. 2019;25(2):58–63. Available from: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1847>.
33. Nelly Restrepo-Colorado M, Morales-Cárdenas E, María Acevedo-Vásquez A, Amaya-Ruiz D, Andrea Arango-Castaño P, Remedios Farfán-Plata R, et al. Sensibilización a contactantes en 2003 pacientes de Medellín, Colombia. *Rev Alerg México* [Internet]. 2018;65:90–1. Available from: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/471>.

34. Tam I, Schallock PC, González E, Yu J. Patch Testing Results From the Massachusetts General Hospital Contact Dermatitis Clinic, 2007–2016. *Dermatitis* [Internet]. 2020 May;31(3):202–8. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DER.0000000000000593>.
35. Sedó-Mejía G, Soto-Rodríguez A, Pino-García C, Sanabria-Castro A, Monge-Ortega OP. Contact dermatitis: Clinical practice findings from a single tertiary referral hospital, a 4-Year retrospective study. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2020 Jul;13(7):100440. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100440>.
36. DeKoven JG, Silverberg JI, Warshaw EM, Atwater AR, Reeder MJ, Sasseville D, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2017–2018. *Dermatitis* [Internet]. 2021 Mar;32(2):111–23. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DER.0000000000000729>.
37. Quaade AS, Simonsen AB, Halling A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jun 23;84(6):361–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13804>.
38. Tam I, Yu J De, Ko LN, Schallock PC. Patch Testing with an Extended Metal Allergen Series at the Massachusetts General Hospital (2006-2017). *Dermatitis*. 2020;31(6):359–66.
39. Rosholm Comstedt L, Dahlin J, Bruze M, Åkesson A, Hindsén M, Pontén A, et al. Prevalence of contact allergy to metals: nickel, palladium, and cobalt in Southern Sweden from 1995-2016. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2020 Apr;82(4):218–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cod.13422>.
40. Rastogi S, Patel KR, Singam V, Lee HH, Silverberg JI. Associations of Nickel Co-Reactions and Metal Polysensitization in Adults. *Dermatitis* [Internet]. 2018 Nov;29(6):316–20. Available from: <https://journals.lww.com/01206501-201811000-00004>.
41. Sánchez-Pujol MJ, Docampo-Simón A, Mercader P, González-Pérez R, Hervella-Garcés M, Sanz-Sánchez T, et al. Frequency of sensitization to the individual fragrances of fragrance mix I and II according to the factors included in the MOAHLFA index. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jun 28;84(6):395–406. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13801>.

42. Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher AJ, Brans R, Buhl T, et al. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015-2018. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Feb 7;84(2):109–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13704>.
43. Militello M, Hu S, Laughter M, Dunnick CA. American Contact Dermatitis Society Allergens of the Year 2000 to 2020. *Dermatol Clin* [Internet]. 2020 Jul;38(3):309–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.02.011>.
44. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 Feb;33(2):267–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.15267>.
45. Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone—An analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Apr 4;84(4):254–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13717>.
46. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? *Brazilian J Allergy Immunol* [Internet]. 2019;3(2):139–42. Available from: http://www.bjai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=981.
47. Veverka KK, Hall MR, Yiannias JA, Drage LA, El-Azhary RA, Killian JM, et al. Trends in Patch Testing with the Mayo Clinic Standard Series, 2011-2015. *Dermatitis*. 2018;29(6):310–5. Available from: <https://journals.lww.com/01206501-201811000-00003>.
48. Ljubojević Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić Samoščanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2018 Sep;79(3):162–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13028>.
49. Villarinho ALCF, Melo M das GM, Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. *Contact Dermatitis*. 2020;82(4):258–9.

- 50 .Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, Alonso-Carpio M, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: Current situation. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2020 Feb 21;82(2):83–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13396>.
51. Silva EA, Bosco MRM, Lozano RR, Latini ACP, Souza VNB de. High rate of sensitization to Kathon CG, detected by patch tests in patients with suspected allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020 Mar;95(2):194–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.026>.

Apêndice A — Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O (a) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto: “Avaliação de Testes de Contato Utilizando Bateria Latino-americana em Indivíduos Atendidos em Hospital Público da Secretaria de Saúde do Distrito Federal”, sob a responsabilidade do pesquisador Paulo Eduardo Silva Belluco.

O nosso objetivo é entender melhor a importância de se realizar testes alérgicos de contato na população atendida na rede pública de saúde.

O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa que será realizada no ambulatório do Hospital Regional da Asa Norte (setor de Alergia e Dermatologia) e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a). O procedimento se inicia com breve entrevista com o médico objetivando levantar dados clínicos de sua doença, seguido pela aplicação do teste.

COMO É REALIZADO O TESTE DE CONTATO?

- Serão utilizadas placas especiais contendo as substâncias a serem testadas que não irritam a pele. O local de aplicação do teste deve ser limpo com uma solução de éter e álcool.

- Local do teste: Nas costas (local de fixação das placas).
- As placas deverão ser mantidas por 48 horas (dois dias).
- Após 48 horas, o local das placas será marcado com caneta específica e elas serão retiradas sendo realizada a 1ª. Leitura. Após 96 horas, será realizada a 2ª. Leitura. As leituras consistem na observação da possível positividade dos testes.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são piora do eczema durante a realização do teste, e os testes positivos podem reproduzir o eczema no local com coceira, que serão devidamente tratados. Se você aceitar participar, contribuirá para ajudar no tratamento da sua doença.

O (a) Senhor (a) pode se recusar a participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo.

Não há despesas pessoais para o Senhor (a) em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária.

Os dados da pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador, podendo ser inscritos em eventos científicos sem que sejam divulgados dados dos participantes da pesquisa.

Se o (a) Senhor (a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Dr. Paulo Belluco, no telefone: 99976-9491 ou por email: belluco@outlook.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FEPECS-SES/DF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do participante da pesquisa podem ser obtidas através do telefone: (61) 2017 1145 ramal 6878 ou e-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a).

Nome / assinatura

Pesquisador Responsável

Brasília, ___ de ___ de ____

Apêndice B — Termo de Autorização para Utilização de Imagem para Fins de Pesquisa

	<p>GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</p>	
 <p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</p>		
<p>TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA UTILIZAÇÃO DE IMAGEM PARA FINS DE PESQUISA</p>		
<p>Eu, _____, autorizo a utilização da minha imagem, na qualidade de participante no projeto intitulado: “RESPOSTA AO TESTE DE CONTATO COM BATERIA LATINO-AMERICANA ADAPTADA EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM DERMATOLOGIA E ALERGOLOGIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL”, sob responsabilidade do pesquisador PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO, vinculado à Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) e à unidade de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN).</p> <p>Minha imagem poderá ser utilizada para publicação em relato de caso em uma revista médica conceituada. Tenho ciência de que não haverá divulgação da minha imagem por qualquer meio de comunicação, sejam elas televisão, rádio ou internet, exceto nas atividades vinculadas ao ensino e ao relato de caso explicitado anteriormente. Tenho ciência também de que a guarda e demais procedimentos de segurança com relação às imagens são de responsabilidade da pesquisadora responsável.</p> <p>Deste modo, declaro que autorizo, livre e espontaneamente, o uso para fins de relato da pesquisa com publicação, nos termos acima descritos, da minha imagem.</p> <p>Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com a pesquisadora responsável pela pesquisa e a outra com o participante.</p>		
<p>Assinatura do participante</p>	<p>PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO Pesquisador Responsável</p>	
<p>Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/FEPECS E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com</p>		
		 (61) 2017 1145 RAMAL 6878

Apêndice C — Orientações ao Participante da Pesquisa

Para evitar problemas na realização e leitura do teste de contato o participante deverá seguir algumas recomendações antes e durante o teste.

Antes da aplicação do teste:

- Não tomar medicamento que contenha corticoide pelo menos três semanas antes do teste.
- Não aplicar nas costas medicamento que contenha corticoide tópico ou inibidor de calcineurina (tacrolimo, pimecrolimo) pelo menos uma semana antes do teste.
- Não tomar sol pelo menos duas semanas antes do teste, pois pode reduzir a resposta do teste.
- Mulheres gestantes ou em aleitamento materno não devem se submeter ao exame

Durante a realização do teste:

- A área de aplicação dos testes deverá permanecer seca, então o participante não poderá tomar banho até o final do teste. Porém, pode fazer o asseio do seu corpo da cintura para baixo.
- Evitar exercícios ou esforços físicos que causem suor excessivo.

Apêndice D — Avaliação de Dados Clínicos e Epidemiológicos

“AVALIAÇÃO DE TESTE DE CONTATO UTILIZANDO BATERIA LATINO-AMERICANA EM INDIVÍDUOS ATENDIDOS EM HOSPITAL PÚBLICO DA SECRETARIA DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL”.

- 1.Registro:_____
- 2.Data de Nascimento: ____/____/____ 3.Idade:____ 4. Sexo: _____
- 5.Escolaridade:_____
6. Etnia: () branco () negro () amarelo () pardo
7. Profissão: _____
8. Nexo Ocupacional: () sim () não
- 9.Tempo de duração da doença:_____
10. História familiar de alergia de contato: () ausente
 () Mãe () Pai
 () Írmão () Filho
11. História pessoal de doença alérgica: () ausente
 () Rinite () Conjuntivite () Asma
 () Dermatite atópica () Urticária () Outra: _____
10. Localização da lesão: () não aferido
 () Couro cabeludo () Pés
 () Face () Membros superiores
 () Pálpebras () Membros inferiores
 () Boca, lábios, região perioral () Tronco
 () Pescoço () Anogenital
 () Mãos () Axilar
11. Diagnóstico final: () não aferido
 () Dermatite alérgica de contato () Dermatite seborréica
 () Dermatite atópica () Dermatite numular
 () Psoríase () Disidrose
 () Dermatite de estase () Outro:_____
- 12.Comorbidade:_____
- 13.Medicamentos de uso regular: _____

Apêndice E — Artigo Principal - Accurate Diagnosis of Contact Dermatitis By Patch Testing Using na Adapted Latin American Baseline Series

Paulo Eduardo Silva Belluco, MD; Pedro Giavina-Bianchi, MD, PhD; Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, PhD; Carmelia Matos Santiago Reis, MD, PhD.

Abstract

Introduction: Contact dermatitis is a disease characterized by pruritic skin lesions with high prevalence rates. The patch test is an instrument to evaluate contact allergies. Current data on characteristics of the affected population and studies about patch testing using adequate baseline series are needed.

Objectives: To describe the clinical and epidemiological characteristics of a population with suspected contact dermatitis who underwent to a patch testing using an adapted Latin American baseline series in the departments of allergy and dermatology of a referral center in Brasília, Brazil, between March and December 2020.

Methods: A prospective, observational, descriptive, and analytical clinical study was performed. The study used the adapted Latin American series.

Results: The results of 208 participants who underwent patch testing using an adapted Latin American baseline series containing 40 allergens were analyzed, and the prevalence of contact allergies was compared with data from the literature. The mean age of participants was 42.6 years. A total of 69.7% had one or more positive tests. Among those with positive tests, 82.8% were women (OR = 1.371; $p = 0.398$). The hands were the most affected site at 43%. An occupational history was detected in 19.2%. The most common allergen was nickel sulfate (32.2%), followed by sodium tetrachloropalladate (19.7%), fragrance mix I (15.4%), and methylisothiazolinone (13.5%). In multivariate logistic regression models, nickel was significantly related to female sex ($p < 0.05$), as well as palladium ($p < 0.05$). Fragrance mix I was related to a family history of allergy ($p < 0.05$). On the other hand, methylisothiazolinone was statistically significantly related to face ($p < 0.05$) and hand ($p < 0.001$) lesions.

Conclusion: This study demonstrated a detailed profile of a population with suspected allergic contact dermatitis. Our patch test results, using an adapted Latin American baseline series, represent a significant update of this important diagnostic tool.

Keywords: Contact dermatitis; Patch test; Allergy.

Introduction

Contact dermatitis (CD) is an inflammatory cutaneous reaction induced by an external triggering substance in direct contact with the skin and is characterized by pruritic eczema. Irritant contact dermatitis accounts for approximately 80% of cases due to direct damage to the skin, either by physical agents or chemicals, without prior sensitization. Only 20% of CD cases have an underlying allergic mechanism. Allergic contact dermatitis (ACD) is a delayed type IV hypersensitivity reaction that occurs in susceptible individuals with previous exposure to subsequent sensitization¹. Additionally, an overlap of these two types of dermatitis may occur².

ACD affects 20% of individuals regardless of age, and, when added to cases of irritant contact dermatitis, the sum of the two is responsible for more than 90% of occupational skin lesions³. Furthermore, the prevalence of ACD in the general population is increasing⁴. ACD development is determined mainly by individual susceptibility, allergen physicochemical properties, and allergen exposure (dose and frequency of contact)⁵.

Patch testing is the gold standard for diagnosing CD. During testing, the individual is exposed to various allergens, which cause a skin reaction in sensitized individuals⁵. It is an investigative method with well-established foundations and internationally accepted standards⁴. The patch tests combined with a well-conducted clinical history and specific examination of the lesion, and the specialist can make the etiological diagnosis of the ACD-related substance⁶.

The allergens used vary across different countries and over the years, depending on the target population, the products of interest, or the emerging substances reported as potential allergens in scientific publications⁶. A baseline patch test series is a collection of the most frequent or important contact allergens applied nonselectively to all tested participants (i.e., a series of substances most

commonly associated with ACD in a target population)⁷. The baseline patch test series should constantly evolve with new relevant allergens being identified and added and others becoming less relevant and removed⁸.

The objective of the present study was to describe the clinical and epidemiological characteristics of a population with suspected contact dermatitis who underwent patch testing using an adapted Latin American baseline series.

Methods

A prospective, observational, descriptive, and analytical clinical study was performed. The institution's Ethics Committee approved the study (number 3,711,423), and the participants signed an informed consent form before inclusion in the study.

Two hundred and fifty-two participants with suspected ACD or other types of chronic dermatitis refractory to usual treatment were selected; among those, 44 decided to withdraw for fear of the COVID-19 pandemic, despite the institution undertaking all the protocols determined by the health authorities. Thus, 208 participants were evaluated and fully completed the patch testing in the departments of allergy and dermatology of a referral center in Brasília – Hospital Regional da Asa Norte, Brazil - from March to December 2020.

Participants using corticosteroids and/or systemic immunosuppressants (three weeks prior), topical corticosteroids or calcineurin inhibitors on the back (one week prior), or exposed to solar irradiation on the back (two weeks prior) were excluded. Children under 18, pregnant women, and nursing mothers were also excluded.

All participants were tested with the adapted Latin American baseline series with 40 allergens proposed by the *Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología* (CILAD)⁹. This series was chosen because it represents an updated and modern version of the current Brazilian series¹⁰. Some modifications were made to this series: (a) two new allergens were added: 10% propolis in petroleum jelly and 1% hydrocortisone acetate in petroleum jelly; (b) the following allergens were removed: 2-methoxy-6-n-pentyl-4-benzoquinone and tixocortol-21-pivalate (Table 1). The allergens were handled, following the CAS number, by the company IPI ASAC Brasil. Patch testing was performed using four previously prepared containers

Alergochamber® hypoallergenic adhesive tapes (Neoflex Biotecnologia Ltda) with ten allergens each.

Table 1 — Latin American baseline series. 2015.

Nº	Allergens - Concentration %	Nº	Allergens - Concentration %
1	Potassium dichromate – 0.5	21	Quaternium-15 – 1.0
2	p-phenylenediamine – 1.0	22	Propolis 10.0
3	Thiuram mix – 1.0	23	Methylisothiazolinone / methylchloroisothiazolinone – 0.01
4	Neomycin sulfate – 20.0	24	Budesonide – 0.01
5	Cobalt chloride hexahydrate – 1.0	25	Hydrocortisone acetate – 25.0
6	Caine mix – 10.0	26	Methyldibromo glutaronitrile – 0.5
7	Nickel sulfate hexahydrate – 5.0	27	Fragrance mix II – 14.0
8	Clioquinol – 5.0	28	Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde – 5.0
9	Colophonium – 20.0	29	Toluenesulfonamide formaldehyde resin – 10.0
10	Paraben mix – 16.0	30	Cocamidopropyl betaine 1.0
11	N-Isopropyl-N-phenyl-4- phenylenediamine – 0.1	31	Diazolidinyl urea – 2.0
12	Lanolin alcohol – 30.0	32	Propyl gallate – 1.0
13	Mercapto mix – 2.0	33	Sodium tetrachloropalladate(II) hydrate – 3.0
14	Epoxy resin, Bisphenol A – 1.0	34	Thimerosal – 0.1
15	Peru balsam – 25.0	35	Disperse Blue mix 106/124 – 1.0
16	4-tert-Butylphenolformaldehyde resin – 1.0	36	Mixed dialkyl thiourea – 1.0
17	2-Mercaptobenzothiazole – 2.0	37	Methylisothiazolinone – 0.2
18	Formaldehyde – 1.0	38	Carba mix – 3.0
19	Fragrance mix I – 8.0	39	Hydrocortisone-17-butyrate – 1.0
20	Sesquiterpene lactone mix – 0.1	40	Imidazolidinyl urea – 2.0

Fonte: *Chemotechnique Diagnostics*, 2015.

Patch testing was conducted using the standard technique following recommendations of the International Contact Dermatitis Research Group¹¹. Readings were taken at 48 and 96 hours. The results were graded as mild (+), strong (++), or very strong (+++), based on the degree of induration, erythema, papules and/or vesicles. A single researcher performed all questionnaires and test interpretations, and the same researcher supervised the preparation and application of the tests.

The qualitative variables are presented as frequencies (n) and percentages (%). For the association of the variables, Pearson's chi-square test was used with continuity correction or simulation and Monte Carlo when necessary (at least one cell expected a frequency lower than five). In 2 x 2 tables without empty cells, it was possible to calculate the odds ratio with the respective 95% confidence interval. For quantitative variables, the Kolmogorov-Smirnov test was initially used to assess the normality of the data. As the null hypothesis of normality was rejected, the Mann-Whitney U test was used to compare these variables.

Four multiple binary logistic regressions were performed to identify the main explanatory variables associated with the most prevalent allergens: nickel sulfate, fragrance mix I, sodium tetrachloropalladate, and methylisothiazolinone (MI).

Initially, all independent variables were included in the model as explanatory variables to investigate the main factors associated with the four most prevalent allergens. Then, statistical techniques for variable selection were used based on the insertion of the variables (forward stepwise method: conditional, likelihood ratio, and Wald) and the removal of variables (backward stepwise method: conditional, likelihood ratio, and Wald). The techniques for removing variables showed better adjustments and predictive power, and the likelihood ratio method was chosen as it was the most appropriate. Finally, the significance of the regression parameters was tested using the Wald statistical test.

Results

Two hundred and eight participants between 18 and 89 years of age were analyzed, including 39 men (18.75%) and 169 women (81.25%). The mean age was

42.6 years, with a predominance of the age groups from 18 to 22 years and 33 to 37 years (Figure 1).

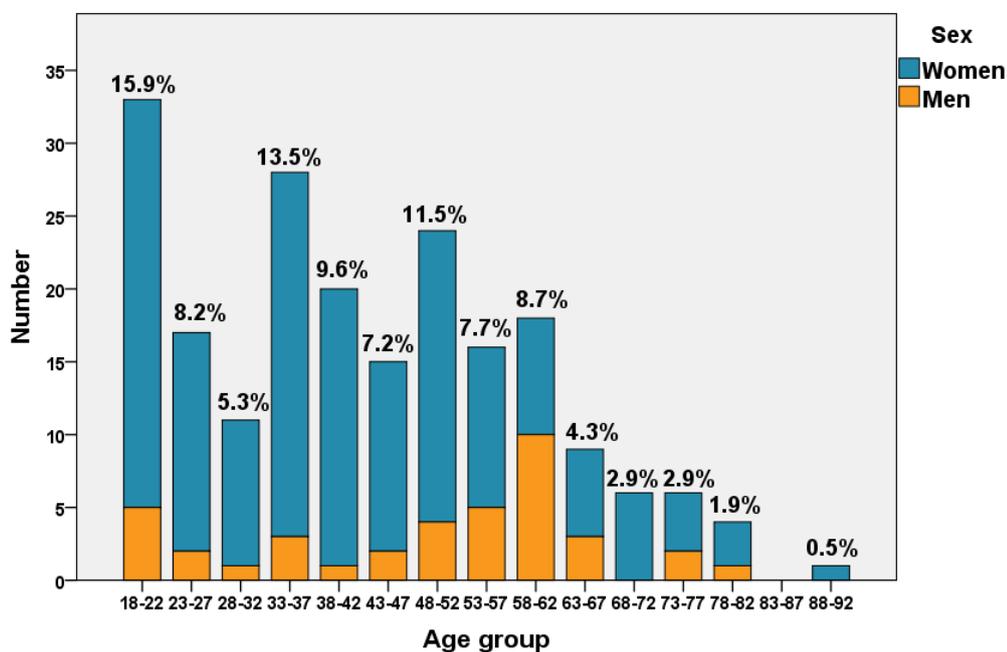


Figure 1 — Number of patch test by age group and sex. Brasília-DF, Brazil, 2021

Fonte: Belluco, 2021.

Most participants were white (66.3%), followed by mixed-race (26.9%) and black (6.7%). A time of disease evolution (CD) of more than three years was the most frequent (36.5%). The period between one and three years and that with less than six months had frequencies of 23.6% and 26%, respectively, while dermatitis lasting from six months to one year represented 13.9%.

The subjects were characterized according to the MOAHLFAP index (male; occupational; atopic; hands; legs; or face dermatitis; ≥ 40 years; and ≥ 1 positive reaction) (Table 2).

Table 2— Characteristics of the assisted population according to the MOAHLFAP index. Brasília, DF - Brazil, 2021

Characteristics	N (%)
Male	39 (18.7)
Female	169 (81,3)
Occupational	40 (19.2)

Atopic triad	
Rhinitis	76 (36.5)
Atopic dermatitis	24 (11.7)
Asthma	23 (11.2)
Hand dermatitis	86 (43.0)
Leg dermatitis	51 (25.5)
Face dermatitis	54 (27.0)
Age \geq 40 years	110 (52.9)
Positivity (at least 1 positive reaction)	145 (69.7)

Fonte: Belluco, 2021.

Participants were grouped into 12 categories according to their occupation: administrative, agriculture, retired, civil construction, household, student, teacher, beauty salon professional, health care worker, security, commerce worker, and others (Table 3).

Table 3 — Occupation of the participants. Brasília, DF - Brazil, 2021.

Occupation	N (%)
Administrative	56 (27.0)
Household	34 (16.4)
Student	33 (15.9)
Health care worker	23 (11.1)
Retired	20 (9.7)
Commerce worker	9 (4.3)
Teacher	7 (3.4)
Security	6 (2.9)
Civil construction	3 (1.4)
Beauty salon professional	3 (1.4)
Agriculture	2 (1.0)
Others	11 (5.3)

Fonte: Belluco, 2021.

Patch testing was positive in 145 participants (69.7%). The median age of those who had a positive test was 42 years, with no statistically significant difference compared to participants with a negative result ($p = 0.930$ – Mann-Whitney U test). Despite having a clinical suspicion, 63 cases (30.3%) showed no reactivity. Among the positive tests, 82.8% were women (OR = 1.371; $p = 0.398$; $n = 120$) (Figure 2); men had 25 positive tests (64.1%).

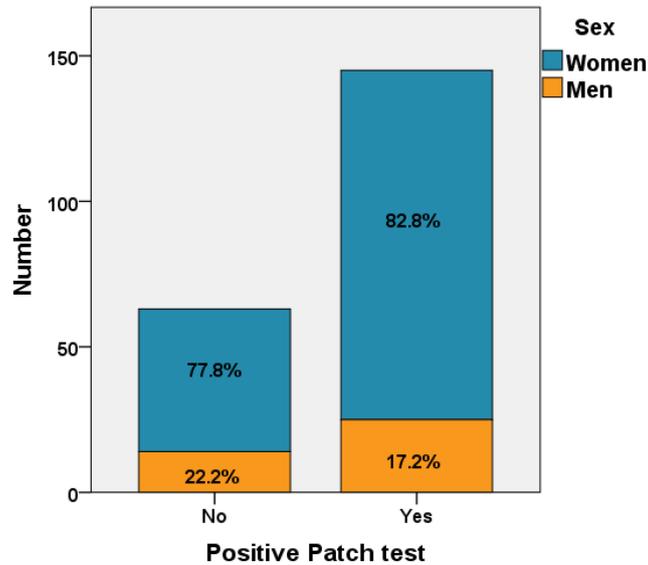


Figure 2 — Positive patch test by sex. Brasília, DF - Brazil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

There was significant variation in anatomical sites, and many had multiple areas involved. The hands were the most affected (43.0%), followed by the upper limbs (33.0%) and the face (27.0%) (Figure 3). Areas such as the lower limbs, back, and neck also showed considerable involvement, while the anogenital region had the least involvement (3.5%).

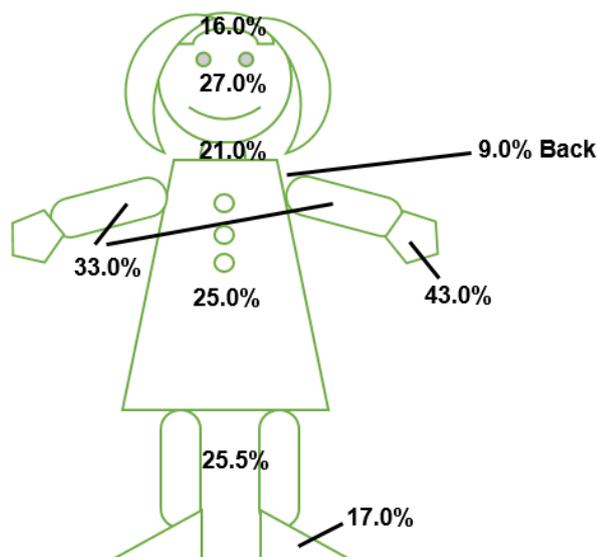


Figure 3 — Percentages of main body parts affected. Brasília, DF - Brazil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Among all participants evaluated, 69.2% were diagnosed with primary ACD, 19.7% with primary irritant contact dermatitis, and 7.2 % with atopic dermatitis.

Among participants with a positive patch test, 57.3% (OR = 0.793; $p = 0.457$) reported a personal history of atopy and 58.74% (OR = 1.208; $p = 0.539$) reported some family history of atopy. Of the hypersensitivity reactions in these participants 8.39% (OR = 0.425; $p = 0.051$) reported asthma, 35.86% reported allergic rhinitis (OR = 0.909; $p = 0.759$), and 11.19% (OR = 0.850; $p = 0.726$) reported atopic dermatitis. However, there was no statistically significant correlation between these comorbidities and a positive patch test.

Regarding the number of positive reactions, most participants had one to three reactions; only 29 (13.9%) showed four or more (Table 4).

Table 4 — Number of positive reactions per participant. Brasília, DF - Brazil, 2021.

		n (%)
	0	63 (30,3)
	1	47 (22,6)
	2	45 (21,6)
Number of positive reaction	3	24 (11,5)
	4	19 (9,1)
	5	8 (3,8)
	6	2 (1,0)
	Total	208 (100,0)

Fonte: Belluco, 2021.

The intensity of positive reactions, +, ++ and +++, varied considerably between allergens. Table 5 shows the intensity of the main allergens in the Latin American series.

Table 5 — Observed intensity on the most prevalent allergens. Brasília, DF - Brazil, 2021.

	No	+	++	+++
Neomycin sulfate	135 (93.1)	6 (4.1)	3 (2.1)	1 (0.7)
Cobalt chloride	129 (89.0)	10 (6.9)	4 (2.8)	2 (1.4)
Caine mix	122 (84.1)	21 (14.5)	1 (0.7)	1 (0.7)
Nickel sulfate	78 (53.8)	25 (17.2)	33 (22.8)	9 (6.2)
Formaldehyde	135 (93.1)	7 (4.8)	3 (2.1)	0 (0.0)
Fragrance mix I	113 (77.9)	25 (17.2)	6 (4.1)	1 (0.7)
Methyldibromo glutaronitrile	130 (89.7)	12 (8.3)	3 (2.1)	0 (0.0)
Sodium tetrachloropalladate	104 (71.7)	28 (19.3)	12 (8.3)	1 (0.7)
Thimerosal	118 (81.4)	12 (8.3)	13 (9.0)	2 (1.4)
Methylisothiazolinone	117 (80.7)	4 (2.8)	10 (6.9)	14 (9.7)

Fonte: Belluco, 2021.

The ten main allergens with positive reactions to patch testing according by their percentages were nickel sulfate (32.2%; n = 67); sodium tetrachloropalladate (19.7%; n = 41); fragrance mix I (15.4%, n = 32); MI (13.5%; n = 28); thimerosal (13.0%; n = 27); caine mix (11.1%; n = 23); cobalt chloride (7.7%; n = 16); methyldibromo glutaronitrile (7.2%; n = 15); and neomycin sulfate and formaldehyde each (4.8%; n = 10) (Figure 4).

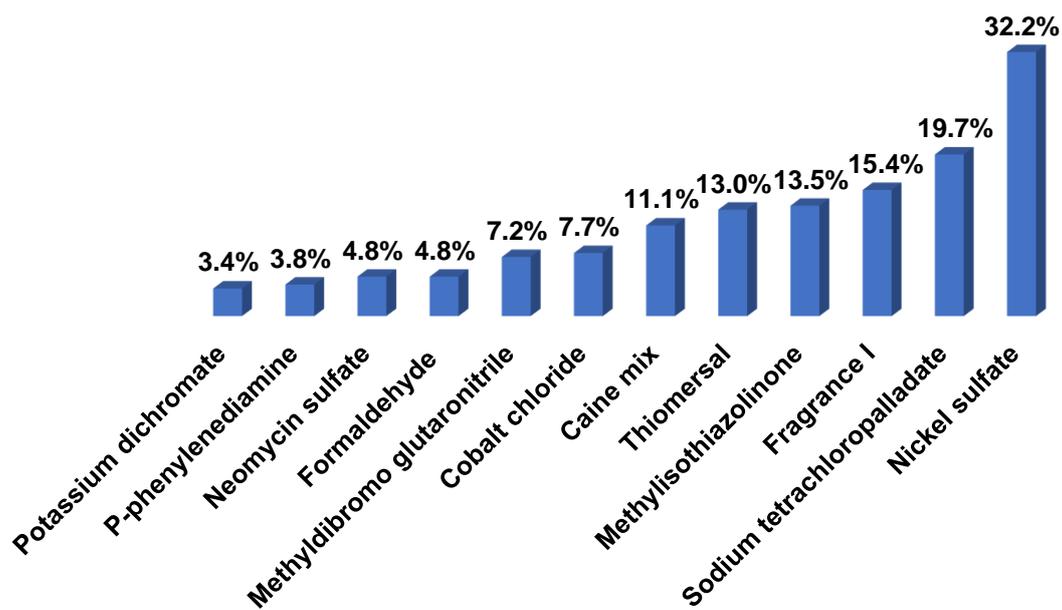


Figure 4 — Main allergens presenting positive reaction to patch test. Brasília, DF - Brazil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Four multiple binary logistic regressions were performed to identify the main explanatory variables associated with the most prevalent allergens: nickel sulfate, fragrance mix I, sodium tetrachloropalladate, and MI. No variable showed statistical significance after inserting the explanatory variables; thus, variable selection techniques improved the mathematical models. For the nickel sulfate variable, women were 2.683 times more likely to have a positive test than men ($p = 0.038$). Participants with an allergy to fragrance mix I were 2.786 times more likely to have a family history of allergy ($p = 0.026$). Participants sensitive to sodium tetrachloropalladate were 5.071 times more likely to occur in women ($p = 0.034$). Those who tested positive for MI were 2.826 ($p = 0.047$) and 6.802 ($p < 0.001$) times more likely to have lesions on the face and hands, respectively.

Discussion

This is the first prospective study to evaluate the Latin American baseline series proposed by CILAD¹² in a wide selection of Brazilian participants with suspected CD. Our study was unique in aiming to reduce the number of influencing variables. Specifically, we used a single researcher as the patch reader who was also responsible for preparing all patch tests throughout the entire study to minimize variability between observers, which has occurred in other published studies. A similar methodology was found in only one previous study³.

Understanding the epidemiological aspects of a specific population suffering from a particular pathology is essential for an appropriate approach, especially concerning CD, as management can often be as simple as removal of the etiological agent. Therefore, this study is a first to include a population from a single center in which the main clinical and sociodemographic characteristics and the main allergens involved are described⁵. In the present research, variables, such as age, sex, occupation, personal and family history of atopy, site of involvement, among others, and their correlation with the patch test results were analyzed.

Patch testing, history, and typical clinical features are important aspects in identifying the specific causative allergen in individuals with ACD⁴. The frequency of positive patch tests in the present research was 69.7%. In a study using the European baseline series, it was 62.2%⁴. In another paper using the North American baseline series with 50 substances, one or more positive reactions was 60.2%³. However, a comparison among studies using different series is not adequate, as other allergens are used. In an Argentine study using the same series as ours, the test was positive in 82.4%¹³. We do not have other Brazilian data using the Latin American baseline series to compare with our results.

In the present study, the mean age was 42.6 years. This age is lower than that reported in other countries. In an American study performed in Massachusetts, the mean age was 47.7 years³. In a North American Contact Dermatitis Group (NACDG) multicenter study, the mean age was 47 years¹⁴. Our research was carried out during the COVID-19 pandemic, which may be a possible explanation for the lower mean age, in that the older population was afraid to undergo the procedure, despite the institution undertaking all the protocols determined by the health authorities. The age

groups from 18 to 22 years and 33 to 37 years correspond to the age groups in whom more tests were performed. It is usual to observe a higher prevalence in adults after 30 years of age, and a possible explanation could be the need for a prolonged time to develop sensitization to allergens due to repeated exposure⁵.

Women were the majority of participants at 81.25% and had a more positive reactions 82.8%; however, the difference between sexes was not statistically significant ($p = 0.398$). In a retrospective study over six years, in which 585 individuals were tested, 73% of the positive results were female¹. A reason for the female predominance might be a greater exposure to personal care products, cosmetics, and jewelry. Hormone influence could also be an explanation^{1,5}. On the other hand, the difference between the sexes could relate to cultural factors, as women seek medical assistance more often and have better control over their health, and, therefore, they have a greater chance of being correctly diagnosed⁵.

A personal history of allergic disease was found in 57.3% of patients, while a family history of atopy was noted in 58.7% of patients with a positive patch test. This is in contrast to a scientific study published in 2021, in which only 16% of participants reported a personal history of atopy¹⁵. In another recent study, a history of hypersensitivity was found in one-third of participants⁵. The association with allergic diseases is probably multifactorial, including family and environmental predisposition and inherent factors related to individual behavior and lifestyle⁵.

Occupation-related dermatitis was detected in 19.2%. Another study showed a discrepant prevalence of only 5.4%¹⁵. However, another paper showed that an occupational history for the skin lesions was found in 21.1%, demonstrating that there is usually significant variability in this prevalence⁴. In the present research, participants who held administrative positions (civil servants) were the most affected group, representing 27%. This result differs from that of another study in which housework was the most common⁵. We believe this result is due to the study being carried out in the capital of Brazil, where there is a higher concentration of civil servants.

Hand involvement was the most frequent site at 43%, followed by the upper limb involvement at 33%. In another study, the main anatomical site was also the hands, followed by the upper limbs at 64.8% and 44.6%, respectively¹³. Similar results were also found in a Turkish study with hand involvement at 49.3%¹⁵. The

hands' predominance is due to daily activities, repeatedly exposing hands to various allergens. This high prevalence has a considerable impact on work-related aspects, a substantial economic burden on society, and the quality of life of individuals¹⁶.

The main allergens causing CD to vary depending on the geographic region analyzed. Large countries may have differences in allergens across their regions. Thus, our study, which was carried out in Brasília, may not reflect the whole country of Brazil, which has continental dimensions. The top ten most frequent positive allergens were comprised four preservatives (MI, thimerosal, methylidibromo glutaronitrile, and formaldehyde), three metals (nickel, palladium, and cobalt), two drugs (caine mix and neomycin), and one fragrance (fragrance mix I).

The most frequent allergen in this sample was nickel sulfate at 32.2%. The same finding occurred in the NACDG study, with nickel reaching a prevalence of 16.2% and also being the most commonly positive allergen¹⁴. In another paper, using the standard European series, 27.8% of participants had an allergic response to nickel sulfate⁴. A systematic review showed a prevalence of 11.4% among 34,102 individuals, which was 4.3% among men and 15.7% among women¹⁷. In the present research multivariate analysis revealed that women were 2.7 times more likely to have a positive test for nickel than were men ($p = 0.038$). These data are also corroborated when using a specific metal series. Women have earlier and more intense exposure to jewelry¹⁸. This element is ubiquitous in metals. It is increasing in sensitivity and is the most common allergen found worldwide². It is also frequently used in eyeglass frames, metal buckles and fasteners, coins, tools, braces, and toys^{1,2}. Thus, especially concerning nickel, patch testing is imperative to ensure early diagnosis of this specific allergy and adequate intervention³.

The metal group was the most significant cause of sensitivity in the present study. Palladium, represented by sodium tetrachloropalladate, had a high sensitivity and was positive in 19.7% of the tests, relating to regular jewelry use. The same was found in another paper that used the Latin American series, with palladium being the second most frequently positive hapten at 41.9%¹³. Importantly, palladium is not part of the standard European and American series. Palladium exposure can also come from braces and electronics. In addition, it is speculated that other metals, such as palladium and cobalt, may replace nickel in popular products, increasing the presence of these metals¹⁸. Furthermore, positive reactions to palladium salts are

commonly associated with positive reactions to the nickel sulfate patch test¹³. Cross-reactivity between nickel and palladium has been attributed to both elements belonging to the same group on the periodic table¹⁹. These facts help to explain the high sensitization to palladium (19.6%) observed in a scientific study that evaluated individuals with suspected metal allergy, using a specific series, especially in females (25.9%)¹⁸. This study also demonstrated, through multivariate analysis, a significant relationship between palladium and women ($p < 0.05$). There is evidence that polysensitization to metals occurs in women²⁰.

Allergy to fragrance mix I was also observed in a large proportion and was the third substance with the most positive results at 15.4%. Multivariate analysis also revealed a significant association between sensitivity to fragrance mix I and a family history of atopy ($p < 0.05$). Fragrances are widely added to cleaning products, topical medicaments, and cosmetics²¹. In a systematic review, fragrance mix I was the second most common allergen in the general population, suggesting that its occurrence is becoming an endemic phenomenon¹⁷. In an important European multicenter study, contact allergy to fragrance mix I was seen in 6.9%²². On the other hand, the NACDG found 9.2%, with fragrance mix I, being the fourth most commonly involved allergen in CD¹⁴. A comparative study observed increased contact sensitivity to fragrance allergens between 2013 and 2019 compared to 1998 to 2005¹⁵. Furthermore, these data may underestimated the probability of contact allergy to fragrances, as these results cover only cover eight of 82 haptens known to cause this allergy¹⁷. Thus, the need for a newly expanded fragrance mix was recognized in the 1990s, when it was found that 15% of fragrance allergies were not identified by fragrance mix I. Fragrance mix II is able to identify additional individuals with undiagnosed fragrance sensitivity to fragrance mix I²³. The series used in the present study was also fragrance mix II, with a prevalence of contact allergy of 2.4%. Similar data were also observed in another paper, with a prevalence of 2.1%¹⁵.

Isothiazolinone derivatives are widely used as preservatives, mainly in personal, domestic, and industrial products²⁴. The mixture of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) in a 3:1 ratio caused severe sensitization rates in the past. With MI as an isolated preservative in cosmetics, a pandemic of dermatitis to this substance has emerged in recent years²⁵. For this reason, MI was named "allergen of the year" in 2013 by the American

Contact Dermatitis Society²³. It is a potential primary sensitizing substance that has been used at a higher concentration to be effective, which explains the explosion of cases worldwide²⁶. In this study, MI reached a prominent place, ranking fourth, with 13.5% positivity. However, the MCI/MI association showed only 0.5% positivity. The data in this research regarding MI were very similar to those found in important international studies. The NACDG group, in their latest paper, found a sensitization rate of 15.3% for MI and 11% for MCI/MI¹⁴. The use of 0.02% concentration that twice found in the Latin American series could partly explain the different positivity in the association. Another group using the Mayo Clinic standard series found that MI was the second substance with the highest positive reaction rate (13.6%), being surpassed only by nickel sulfate⁸. In another prospective study similar to ours, contact allergy to MI was diagnosed in 13.2%²⁷. In Brazil, in a specific study to detect allergies with the main isothiazolinones, MI was positive in 26.7% of patients, with a clinical relevance of 93.8%. These authors found that 35.7% of the participants who tested positive for MI had negative results for MCI/MI at 0.02%²⁸.

Through multivariate analysis, a significant relationship between MI and involvement of the face ($p < 0.05$), especially MI and hands ($p < 0.001$), was observed. Frequently, in ADC, MI mainly affects the face and hands due to chemical product handling. Airborne exposure to MI containing paints and household detergents is commonly described with intense involvement of the face²⁴. Other authors also reported that the most frequent involvement was the hands (33.3%), followed by the face (26.5%)²⁹. In a study that evaluated the Brazilian series, with a 0.5% sensitization to MCI/MI, it was also found that the hands were the most affected site (58.6%), followed by the head, face, and neck (48.3%)³⁰.

Conclusion

This study reveals a detailed profile of a population with suspected ACD observed in our region. Adequate anamnesis with careful physical skin examination, associated with a well-performed patch test, can lead to significant success in diagnosing individuals with suspected CD. Patch testing using an updated baseline series remains the gold standard for identifying relevant allergens and is considered to be a safe and practical method. This research is the first to analyze the Latin

American baseline series in the Brazilian population. The use of this adapted baseline series represents a significant update of this important diagnostic tool.

References

1. Sundquist BK, Yang B, Pasha MA. Experience in patch testing: A 6-year retrospective review from a single academic allergy practice. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2019 May;122(5):502–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.02.028>.
2. Brar KK. A review of contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2021 Jan;126(1):32–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.10.003>.
3. Tam I, Schalock PC, González E, Yu J. Patch Testing Results From the Massachusetts General Hospital Contact Dermatitis Clinic, 2007–2016. *Dermatitis* [Internet]. 2020 May;31(3):202–8. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DER.0000000000000593>.
4. KasumagicHalilovic E, Kurtovic N. Analysis of Epicutaneous Patch Test Results in Patients with Contact Dermatitis. *Med Arch* [Internet]. 2018;72(3):276. Available from: <https://www.ejmanager.com/fulltextpdf.php?mno=302643299>.
5. Sedó-Mejía G, Soto-Rodríguez A, Pino-García C, Sanabria-Castro A, Monge-Ortega OP. Contact dermatitis: Clinical practice findings from a single tertiary referral hospital, a 4-Year retrospective study. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2020 Jul;13(7):100440. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100440>.
6. Sabatini N, Cabrera R, Bascuñán C, Díaz-Narváez V, Castillo R, Urrutia M, et al. Reactividad y evolución de 4.022 tests de parche en dermatitis de contacto realizadas entre 1995 y 2011 en Santiago de Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015 Jun;143(6):751–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000600008&lng=en&nrm=iso&tlng=en.
7. Uter W, Gefeller O, Mahler V, Geier J. Trends and current spectrum of contact allergy in Central Europe: results of the Information Network of Departments of

- Dermatology (IVDK) 2007–2018*. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 Nov 29;183(5):857–65. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.18946>.
8. Veverka KK, Hall MR, Yiannias JA, Drage LA, El-Azhary RA, Killian JM, et al. Trends in Patch Testing with the Mayo Clinic Standard Series, 2011-2015. *Dermat contact, atopic, Occup drug* [Internet]. 2018 Nov;29(6):310–5. Available from: <https://journals.lww.com/01206501-201811000-00003>.
 9. Niklasson B. Chemotechnique Diagnostics - President ' s message [Internet]. 2021. Available from:
<http://www.chemotechnique.se/ckfinder/userfiles/files/Catalogue 2021 online.pdf>.
 10. Duarte IAG, Tanaka GM, Suzuki NM, Lazzarini R, Lopes AS de A, Volpini BMF, et al. Patch test standard series recommended by the Brazilian Contact Dermatitis Study Group during the 2006-2011 period. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2013 Dec;88(6):1015–8. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962013000601015&lng=en&tlng=en.
 11. Lachapelle J, Maibach HI. Patch Testing Methodology. In: Lachapelle J, Maibach HI, editors. *Patch Testing and Prick Testing* [Internet]. 4th ed. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 39–84. Available from:
http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-27099-5_3.
 12. La Forgia M, Cannavo A, Fortunato L, Infante L, Kvitko E, Russo J. Dermatitis por contacto. 2015;1–30. Available from: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/CONSENSO-DERMATITIS-POR-CONTACTO-2015.pdf>.
 13. Chessé CD, Abaca MC, Senarega A, Innocenti C, Bassoti A, Parra V. Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Mendoza: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados. *Dermatología Argentina* [Internet]. 2019;25(2):58–63. Available from:
<https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1847>.
 14. DeKoven JG, Silverberg JI, Warshaw EM, Atwater AR, Reeder MJ, Sasseville D, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2017–2018. *Dermatitis* [Internet]. 2021 Mar;32(2):111–23. Available from:
<https://journals.lww.com/10.1097/DER.0000000000000729>.

15. Boyvat A, Kalay Yildizhan I. Patch test results of the European baseline series among 1309 patients in Turkey between 2013 and 2019. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jan 3;84(1):15–23. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13653>.
16. Quaade AS, Simonsen AB, Halling A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population - A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jun 23;84(6):361–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13804>.
17. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2019 Feb;80(2):77–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13119>.
18. Tam I, Yu J, Ko LN, Schalock PC. Patch Testing With an Extended Metal Allergen Series at the Massachusetts General Hospital (2006–2017). *Dermatitis* [Internet]. 2020 Nov;31(6):359–66. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/DER.0000000000000609>.
19. Rosholm Comstedt L, Dahlin J, Bruze M, Åkesson A, Hindsén M, Pontén A, et al. Prevalence of contact allergy to metals: nickel, palladium, and cobalt in Southern Sweden from 1995-2016. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2020 Apr;82(4):218–26. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cod.13422>.
20. Rastogi S, Patel KR, Singam V, Lee HH, Silverberg JI. Associations of Nickel Co-Reactions and Metal Polysensitization in Adults. *Dermatitis* [Internet]. 2018 Nov;29(6):316–20. Available from: <https://journals.lww.com/01206501-201811000-00004>.
21. Sánchez-Pujol MJ, Docampo-Simón A, Mercader P, González-Pérez R, Hervella-Garcés M, Sanz-Sánchez T, et al. Frequency of sensitization to the individual fragrances of fragrance mix I and II according to the factors included in the MOAHLFA index. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Jun 28;84(6):395–406. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13801>.
22. Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher AJ, Brans R, Buhl T, et al. Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA

- network, 2015-2018. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Feb 7;84(2):109–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13704>.
23. Militello M, Hu S, Laughter M, Dunnick CA. American Contact Dermatitis Society Allergens of the Year 2000 to 2020. *Dermatol Clin* [Internet]. 2020 Jul;38(3):309–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.02.011>.
24. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 Feb;33(2):267–76. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.15267>.
25. Havmose M, Thyssen JP, Zachariae C, Menné T, Johansen JD. The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone—An analysis of Danish consecutive patients patch tested between 2005 and 2019. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2021 Apr 4;84(4):254–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13717>.
26. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? *Brazilian J Allergy Immunol* [Internet]. 2019;3(2):139–42. Available from: http://www.bjai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=981.
27. Ljubojević Hadžavdić S, Uter W, Ilijanić Samoščanec M, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2018 Sep;79(3):162–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13028>.
28. Villarinho ALCF, Melo M das GM, Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2020 Apr;82(4):258–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13456>.
29. Magdaleno-Tapia J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, Alonso-Carpio M, et al. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: Current situation. *Contact Dermatitis* [Internet]. 2020 Feb 21;82(2):83–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.13396>.

30. Silva EA, Bosco MRM, Lozano RR, Latini ACP, Souza VNB de. High rate of sensitization to Kathon CG, detected by patch tests in patients with suspected allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020 Mar;95(2):194–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.026>.

Apêndice F — Queilite Alérgica de Contato Causada por Própolis: Relato de caso

Allergic contact cheilitis caused by propolis: Case Report

Belluco PES; Belluco RZF; Reis CMS.

Resumo

Própolis é uma resina lipofílica das plantas extraída por abelhas. O objetivo do relato de caso foi mostrar a importância dessa substância como causa de queilite alérgica de contato. Mulher, 21 anos, com queixa de 5 anos de eczema perioral pruriginoso. Evoluiu nos últimos meses para acometimento do pescoço. Feito o diagnóstico de dermatite de contato, foi submetida a teste de contato com bateria padrão Latino-Americana. O resultado foi fortemente positivo para própolis (++) e fracamente positivo para perfume mix I (+). Somente após o exame, a jovem revelou que fazia uso diário de própolis em gotas orais há 10 anos. O agravamento do quadro deveu-se ao aumento da dose, visando “melhorar a imunidade”, durante a pandemia do COVID-19. Por fim, alerta-se que alergia de contato com própolis pode estar aumentando devido ao uso difundido de produtos “naturais”. E que própolis é um sensibilizante a ser considerado em indivíduos com queilite de longa duração.

Palavras-chave: Dermatite de contato; Queilite; Própolis; Teste de emplastro

Abstract

Propolis is a lipophilic resin extracted from plants by bees. The purpose of the case report was to show the importance of this substance as a cause of allergic contact cheilitis. Female patient, 21 years old, complaining of 5 years of pruritic perioral eczema. It has evolved in the past months to affect the neck. After diagnosing contact dermatitis, she was submitted to a patch test with a Latin American baseline series. The result was strongly for propolis (++) and weakly positive for fragrance mix I (+). Only after the test, the patient revealed that she had been using propolis in oral s for 10 years. The worsening of the condition was due to the increase in the dose, aiming at “improving immunity”, during the COVID-19 pandemic. Finally, we warn that contact allergy to propolis might be increasing due to

the widespread use of “natural” products. And that própolis is a sensitizer to consider in patients with long-lasting cheilitis.

Keywords: Dermatitis, contact; Cheilitis; Propolis; Patch tests

Introdução

Dermatite alérgica de contato pode se manifestar em diferentes regiões anatômicas, como por exemplo, a região perioral. Os lábios são frequentemente expostos a produtos cosméticos. Indivíduos podem algumas vezes decidir usar produtos “naturais”, sob a impressão de que tais produtos são livres de irritantes ou alérgenos¹. Queilite é uma apresentação comum da alergia a própolis². Objetivamos com esse relato mostrar o caso de uma jovem que apresenta queilite alérgica de contato há 5 anos. Sob o pretexto de “melhorar a imunidade” devido à pandemia do COVID-19, aumentou a dose da própolis que fazia há anos, fazendo com que o eczema evoluísse para o comprometimento do pescoço, o que a levou procurar assistência médica. Além disso, desejamos ressaltar para a comunidade médica a importância do diagnóstico de alergia de contato relacionada com própolis.

Relato de Caso

Mulher, 21 anos, estudante, refere que há 5 anos apresenta eczema perioral, caracterizado por placa eritematosa adjacente aos lábios, com fissuras e descamação, acompanhado de prurido e dor local significativos (Figura 1). O quadro clínico era contínuo, embora notasse que havia períodos de acalmia e exarcebações, sem relação com fatores desencadeantes. Há 4 meses, que coincidiram com o início da pandemia do COVID-19, notou marcada piora, passando a surgir eczema intensamente pruriginoso na face anterior do pescoço, o que a despertou para a necessidade de procurar assistência médica visando equacionar o problema (Figura 2). A paciente negava qualquer relação com alimentos. Negava uso de quaisquer cosméticos e especificamente não usava batom. Fazia uso apenas de creme hidratante labial a base de dexpanthenol, sem saber ao certo se isso representava fator de melhora ou piora. Negava ainda uso de qualquer outro medicamento. Tinha antecedentes pessoais de rinite alérgica, tendo inclusive

realizado imunoterapia alérgica específica, mas que atualmente encontrava-se totalmente assintomática apenas com o controle do ambiente doméstico para poeira e ácaros. De antecedentes familiares, se destacava o irmão que já havia apresentado quadro de anafilaxia com picada de formiga (alergia a himenópteros).



Figura 1 — Placa eritematosa perioral. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.



Figura 2 — Placas eritematosas esparsas em face anterior do pescoço. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

A avaliação diagnóstica levou em consideração o fato de ser uma jovem atópica. Assim, foi realizado teste cutâneo e dosagem de imunoglobulina E específica para alimentos e inalantes, sendo positivo apenas para *dermatophagoides farinae* e *pteronyssinus*, o que se considerou relacionado a rinite controlada, mas não associada ao quadro cutâneo. Feito o diagnóstico clínico de dermatite alérgica de contato optou-se por realizar teste de contato com bateria mais abrangente e atualizada, a bateria padrão latino-americana, contendo 40 substâncias. Para isso foram utilizados 4 contensores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda®) - previamente preparados com 10 substâncias cada. As substâncias do teste foram manipuladas, seguindo o seu *CAS number*, pela IPI ASAC BRASIL®, conforme orientação do *Colégio Ibero Latino-Americano de Dermatologia (CILAD)*³. Foram realizadas leituras com 48 (D2) e 96 horas (D4). Na segunda leitura, foi observada reação fortemente positiva (++) a própolis a 10% em vaselina (Figura 3) e reação levemente positiva (+) a perfume mix I.



Figura 3 — Teste de contato fortemente positivo (++) para própolis. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Discussão

Queilite alérgica de contato pode ser o resultado da alergia a químicos nos protetores e brilhos labiais, batons e protetores solares. A anatomia dos lábios é surpreendentemente complexa. Os lábios são frequentemente expostos a produtos cosméticos. E nesses produtos há corantes, agentes aromatizantes, filtros solares, conservantes, além de outros veículos¹. Porém, a jovem negava o uso de quais cosméticos ou batons ou até mesmo filtros solares. Fazia uso de hidratante labial a base de dexpanthenol, porém não valorizamos como causa, pois o seu uso era mais reativo à piora do quadro do que algo que desencadeasse o mesmo.

Própolis é uma substância lipofílica, resinosa, acastanhada, coletada por abelhas de plantas vivas. É misturada com a cera e utilizada para construção e adaptação de suas colmeias⁴. Há muito tempo é conhecido como um alérgeno de contato ocupacional em apicultores. No entanto, a maioria dos casos de alergia não

é ocupacional. Devido as suas propriedades farmacológicas esse componente é largamente usado na medicina popular e na indústria de biocosméticos. Portanto, acredita-se que o aumento nos casos de dermatite de contato a própolis, constatado ao longo das duas últimas décadas, é provavelmente devido ao seu uso nas preparações cosméticas e farmacêuticas⁵. Assim, pela sua relevância, em 2019, a bateria padrão europeia de teste de contato foi alterada, permitindo sua inclusão na concentração de 10% em vaselina^{6,7}.

De modo global, a positividade de reações positivas tem atingido 1,9% - 3,5%, de acordo com a literatura⁸. No Brasil, não há dados quanto a prevalência da alergia a própolis. Da mesma forma, a substância não está incluída na bateria padrão⁹ ou de cosméticos¹⁰, nem em qualquer outra bateria específica. Somente o uso de uma bateria mais abrangente, complementada com própolis a 10%, permitiu-nos diagnosticar a etiologia do eczema. A bateria Latino-Americana foi proposta pelo CILAD e representa uma significativa atualização da bateria padrão nacional³.

Um estudo testou 3.221 indivíduos para própolis, com reações positivas em 112 (3,5%). Constatou-se ainda um índice de reatividade cruzada de 13% para colofônio e um índice ainda maior para perfume mix I de 25%. Com base nesses dados, os autores recomendam que pacientes alérgicos a própolis devam ser aconselhados a evitar colofônio e fragrâncias¹¹. A jovem também mostrou reatividade a perfume mix I, embora fosse menos intensa. Colofônio foi negativo. Dessa forma, foi orientada a ler rótulos e evitar produtos de uso pessoal contendo fragrâncias.

Quando usam os chamados cosméticos “naturais”, os indivíduos tendem a subestimar o risco de desenvolver dermatite alérgica de contato². Este é um equívoco comum, visto que tais produtos podem conter alérgenos, como própolis¹. Queilite é uma apresentação comum de alergia a própolis, dado a frequência do seu uso em protetores labiais ou batons². Confrontada com o resultado e o fato de negar enfaticamente o uso de medicamentos, a jovem admitiu que acreditava que própolis por ser “natural” não era remédio, então não desencadearia alergia. Assim, nos relatou que fazia uso dela em forma de gotas orais há pelo menos 10 anos e que pela pandemia resolveu aumentar a dose para “melhorar a imunidade”. Interessante notar o seu uso antes de dormir, o que poderia explicar em parte o acometimento do pescoço, uma vez que pelo passado de rinite, apresentava uma respiração oral,

salivando no travesseiro. Com a suspensão do uso da substância houve remissão do quadro clínico.

Conclusão

Em conclusão, esse relato alerta a comunidade médica que a alergia a própolis pode estar aumentando na população em geral, devido à popularidade de produtos “naturais”. Chamamos a atenção que alergia de contato é comum em pacientes com queilite eczematosa, sendo o teste de contato fundamental. Porém, deve ser lembrado que a substância não está presente na bateria padrão brasileira, portanto, precisando ser ampliada e atualizada.

Referências

1. Sheehan MP, Huynh M, Chung M, Zirwas M, Feldman SR. Mouth, lips, and perioral region. In: Lewallen R, Clark A, Feldman SR. Clinical handbook of contact dermatitis: diagnosis and management by body region. 1st ed. CRC Press; 2014. p. 23-9.
2. Morin CB, Tehrany YA, Sasseville D. Severe allergic contact blepharitis from própolis. *Contact Dermatitis*. 2020;82(6):399-400.
3. Alicia C, Lucrecia F, Lucrecia I, Elena K, Juan Pedro R. Consenso dermatitis por contacto. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatologia; 2015 [cited 2020 Nov 22]. Available from: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/CONSENSO-DERMATITIS-POR-CONTACTO-2015.pdf>.
4. Walgrave SE, Warshaw EM, Glesne LA. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis*. 2005;16(4):209-15. Review.
5. Rajpara S, Wilkinson MS, King CM, Gawkrödger DJ, English JS, Statham BN, et al. The importance of propolis in patch testing --a multicentre survey. *Contact Dermatitis*. 2009;61(5):287-90.
6. Wilkinson M, Gallo R, Groossens A, Johansen JD, Rustemeyer T, Sánchez-Pérez J, et al. A proposal to create an extension to the European baseline series. *Contact Dermatitis*. 2018;78(2):101-8. Review.

7. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, et al. The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis*. 2019;80(1):1-4. Review.
8. Navarro- Triviño FJ, Ruiz-Villaverde R. Allergic contact dermatitis of head and neck by propolis contained in a shampoo. *Contact Dermatitis*. 2020;82(6):409-10.
9. Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato; Sociedade Brasileira de Dermatologia. Departamento Especializado de Alergia. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. *An Bras Dermatol*. 2000;75(2):147-56.
10. Silva EA, Bosco MR, Mozer E. Study of the frequency of allergens in cosmetics components in patients with suspected allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2012;87(2):263-8.
11. Shi Y, Nedorost S, Scheman L, Scheman A. Propolis, colophony, and fragrance cross-reactivity and allergic contact dermatitis. *Dermatitis*. 2016;27(3):123-6.

Apêndice G - Dermatite de Contato Agravada por outra Sensibilidade em Automedicação - Relato de Caso

Contact dermatitis aggravated by other sensitivity in self-medication - Case Report

Belluco PES, Azevedo FSM, Lima CRF, Belluco RZF, Reis CMS

Recebido: 19/08/2020

Aprovado: 05/07/2021

Editor: Prof. Dr. Marcelo Riberto

<https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.173852>

Medicina (Ribeirão) 2021;54(4):e-173852

Resumo

Dermatite alérgica de contato é uma doença cutânea inflamatória, não infecciosa, cuja base do tratamento é a identificação e eliminação do agente causal. Cocoamidopropil betaína é um surfactante muito utilizado nos produtos de uso pessoal, notadamente de uso capilar. Essa substância não está presente na bateria padrão brasileira. Neomicina é um antibiótico usado em preparações tópicas. Objetivamos mostrar paciente que desenvolveu alergia no couro cabeludo e que fez erroneamente automedicação com produto que continha substância a qual era ainda mais sensível. O caso é de uma mulher, 36 anos, evoluindo há 2 meses com eczema pruriginoso, em áreas de implantação capilar e nuca. Relatava progressiva piora. Diante da suspeita de dermatite de contato foi realizado teste de contato, utilizando-se da bateria padrão Latino-Americana. Com 96 horas (D4) evidenciou-se positividade leve (+) para cocoamidopropil betaína e forte (++) para neomicina. O resultado positivo para a neomicina foi intrigante, uma vez que a observação do rótulo dos produtos de uso pessoal não a continha. Diante do resultado do teste, após ser questionada novamente, ela confirmou a omissão da automedicação diária com pomada de neomicina. Em conclusão, foi demonstrada a alergia a produtos de

uso capilar. Foi reforçado a necessidade de se fazer um teste de contato com bateria padrão atualizada. Por fim, alertamos sobre o risco da automedicação.

Palavras-chave: Dermatite alérgica de contato; Cocoamidopropil betaína; Neomicina; Teste de contato.

Abstract

Allergic contact dermatitis is an inflammatory, non-infectious skin disease, the basis of treatment is the identification and elimination of the causal agent. Cocamidopropyl betaine is a surfactant widely used in products for personal use, especially capillary use. This substance is not present in the Brazilian baseline series. Neomycin is an antibiotic used in topical preparations. We aimed to show a patient who developed allergy in the scalp and mistakenly self-medicated with a product that contained a substance to which it was even more sensitive. The case is of a woman, 36 years old, evolving for 2 months with pruritic eczema, in areas of capillary and nape implantation. She reported progressive worsening. When contact dermatitis was suspected, a contact test was performed using the Latin American baseline series. At 96 hours (D4) there was mild positivity (+) for cocamidopropyl betaine and strong (++) for neomycin. The positive result for neomycin was intriguing, since the observation of the label of products for personal use did not contain it. In view of the test result, after being questioned again, she confirmed the omission of daily self-medication with neomycin ointment. In conclusion, we showed the allergy to hair products. It was reinforced the need for an updated baseline series patch test. Finally, it was warned about the risk of self-medication.

Keywords: Allergic contact dermatitis; Cocamidopropyl betaine; Neomycin; Patch test

Introdução

A Dermatite de contato é patologia cutânea comum afetando em média 19,5% da população e impõe uma significativa carga de sofrimento humano¹. Talvez esse seja um dos motivos que fazem os indivíduos procurarem avidamente a sua solução através de um medicamento salvador, abusando de automedicações. A doença é

largamente prevenível¹, assim o melhor tratamento passa pela identificação do agente causal e sua eliminação. O tratamento sintomático é necessário, mas especialmente através de medicamentos tópicos anti-inflamatórios prioritariamente (corticoides tópicos), pois a doença é efetivamente uma doença caracterizada por uma reação de hipersensibilidade retardada inflamatória. Este estudo visa mostrar mulher com eczema a cocoamidopropil betaína, componente comum de xampus e condicionadores, que se automedica com pomada a base de neomicina, a qual apresenta sensibilidade ainda maior. O resultado é a piora progressiva. Este estudo foi desenvolvido de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde com o número CAAE 22295219.9.0000.5553.

Relato de Caso

Relatamos o caso de uma mulher do sexo feminino, 36 anos, bancária, evoluindo há 2 meses com quadro de lesões com placas eritematosas, erosadas, escoriadas e descamativas em couro cabeludo, região cervical bilateralmente (Figura 1), nuca (Figura 2) e na implantação capilar (Figura 3) em têmporas e algumas delas com aspecto de liquenificação. Ela referia que apresentava um prurido intenso e que notava progressiva piora com o tempo, levando-a a procurar o pronto-socorro que a referiu a nosso serviço especializado. Negava antecedentes de alergia, uso de medicamentos ou realização de procedimentos cosméticos, exceto a pintura do cabelo, de coloração escura.



Figura 1 — Eczema com erosões e fissuras na face lateral do pescoço. Brasília, DF - Brasil, 2021.
Fonte: Belluco, 2021.



Figura 2 — Placa eritematosa na nuca. Brasília, DF - Brasil, 2021.
Fonte: Belluco, 2021.



Figura 3 — Mácula na área de implantação do cabelo. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Feito o diagnóstico clínico presuntivo, a participante foi submetida ao teste de contato, sendo utilizada a bateria padrão Latino-Americana contendo 40 substâncias. Para isso foram utilizados 4 contensores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda) - previamente preparados com 10 substâncias cada. As substâncias do teste foram manipuladas, seguindo o seu “CAS number”, pela IPI ASAC BRASIL, conforme orientação do Colégio Ibero Latino-Americano de Dermatologia². Foram realizadas leituras com 48 (D2) e 96 horas (D4). Na segunda leitura, foram observadas reação positiva leve (+) a cocoamidopropil betaína a 1% em veículo aquoso e forte (++) a neomicina a 20% em vaselina (Figura 4).



Figura 4 — Leitura em D4 – Neomicina ++ e cocoamidopropil betaína +. Brasília, DF - Brasil, 2021.
Fonte: Belluco, 2021.

Discussão

Dermatite de contato é uma doença cutânea inflamatória comum, não infecciosa, que ocorre pelo contato direto ou indireto com substâncias que são prejudiciais a pele. Tem como uma de suas características principais o fato de ser largamente prevenível¹. Assim, a base do tratamento é a identificação e a eliminação do fator gerador do eczema. É relatado o caso de uma mulher que ao invés de procurar identificar o agente causal, seja empiricamente evitando produtos suspeitos, seja comprovadamente através de um teste de contato, preferiu se

automedicar. A automedicação além de não ser indicada por si só, foi realizada com um antimicrobiano. Obviamente que a doença não sendo infecciosa, não apresentaria melhora. E mais, apresentou clinicamente uma nítida progressão do eczema justamente por ser alérgica ao produto que estava utilizando especificamente para o tratamento.

Deve ser ressaltado que a despeito do fato de que o couro cabeludo é constantemente exposto a vários alérgenos diariamente, a dermatite alérgica de contato é incomum nesse local³. Porém, na avaliação clínica da mulher, nitidamente observamos o acometimento no padrão conhecido como *rinse-off* de produtos de uso capilar. Nesse padrão há placas eczematosas nos lados da face e pescoço. As lesões são produzidas pelo alérgeno escorrendo ao longo da face. É típico de xampus e condicionadores e outros produtos que são aplicados temporariamente no couro cabeludo e fazem breve, mas contato recorrente com a pele da face³. Caso tivesse procurado um especialista essa observação clínica já teria sido feita, mudando-se os produtos em uso até antes de se fazer um teste de contato definitivo. Publicação recente, reforça que células T regulatórias se concentram nos folículos pilosos, agindo em condições normais, promovendo tolerância a organismos residentes. Esse fato ajuda a explicar por que os eczemas não ocorrem comumente nessa região corporal⁴.

Cocoamidopropil betaína é um detergente sintético que tem sido progressivamente mais usado em cosméticos e produtos de higiene pessoal (por exemplo, xampus, soluções para lentes de contato, pasta de dentes, removedores de maquiagem, sabonetes etc.) porque relativamente ele induz pouca irritação cutânea. No entanto, reação de hipersensibilidade retardada tem sido relatada e prevalência de sensibilidade de contato é estimada de 3 a 7,2%. O índice crescente de sensibilização levou a cocamidopropil betaína ser considerada o “Alérgeno do Ano” em 2004⁵. É fato que o teste do caso foi levemente positivo (+). Nesses casos reações positivas ao teste de contato devem ser cuidadosamente avaliadas para se julgar sua relevância clínica, em termos se há alguma relação entre a reação positiva e a dermatite encontrada⁶. Observamos claramente que a relevância estava presente, pois todos os xampus e condicionadores trazidos pela mulher para verificação de rótulos, continham essa substância. Ou seja, o teste estava relacionado aos sintomas clínicos que levaram a mesma a buscar atendimento

dermatológico (ela sofreu exposição ao alérgeno que resultou positivo no teste, sendo corresponsável pela dermatite atual) ⁶.

Todos os indivíduos com suspeita de dermatite alérgica de contato devem ser submetidos a teste com bateria padrão⁷. Se um alérgeno é achado na frequência acima de 1% na população, isso é considerado um percentual que justifica a inclusão da substância na série padrão⁸. A bateria padrão brasileira proposta em 1996 pelo Grupo Brasileiro de Dermatite de Contato, cujo estudo que a balizou foi publicado há 20 anos, não contempla a cocoamidopropil betaína⁹. Não encontramos estudos populacionais para mostrar a prevalência da sensibilidade a essa substância em nossa população. Somente o uso de uma bateria ampliada e atualizada como a bateria Latino-Americana proposta pelo Colégio Latino-Americano de Dermatologia em 2015, que possibilitou o diagnóstico da sensibilidade primária². Nos Estados Unidos, a cocoamidopropil betaína está incluída na bateria padrão, tendo uma prevalência de positividade 1,6% na população testada¹⁰.

Neomicina é um antibiótico aminoglicosídeo comumente usados em medicações tópicas, tais como cremes e pomadas, assim como em colírios e gotas otológicas. Dermatite de contato relacionado a ela é comum em pacientes com dermatite em membros inferiores, dermatite atópica, eczema genital, e inflamação crônica ocular ou de ouvidos. A incidência da alergia a neomicina está por volta de 3,6% em populações submetidas a teste de contato e 1% em indivíduos sadios¹¹. Ela não se encontrava em nenhum dos produtos cosméticos trazidos pela participante. Foi utilizada como automedicação erroneamente. Além de não resolver o eczema, acarretou numa progressiva piora levando a eczema grave e prurido incontrolável. Ressaltamos que na anamnese inicial a participante não revelou o seu uso. Somente após mostrarmos a intensidade da reação no seu dorso é que confessou que usava diariamente o produto contendo neomicina e que sentia a piora crescente. Na prática de realizarmos testes de contato há anos, frequentemente observamos essa prática de omitir os produtos em uso, talvez pelo receio da recriminação por parte do profissional em relação a automedicação.

Em conclusão, mostramos a possibilidade de alergia a substâncias presentes em produtos de uso capilar como xampus e condicionadores. Essa substância não está presente na atual bateria padrão brasileira. É reforçado a necessidade de mostrar o risco da automedicação e de que somente um teste de contato ampliada e

atualizado possibilitou o diagnóstico de uma forte sensibilidade a neomicina (inesperada) e de uma sensibilidade leve a cocoamidopropil betaína, mas relevante e geradora de toda a problemática.

Referências

- 1- Nixon RL, Allnutt KJ, Diepgen TL. Contact Dermatitis. In: Adkinson NF. Middleton's Allergy Principle and Practice. 9th ed, Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 553-61.
- 2- Consenso "Dermatitis por Contacto". Sociedad Argentina de Dermatologia. Buenos Aires, 2015.
- 3- Rozas-Munoz E, Gamé D, Serra-Baldrich E. Dermatitis de contacto alérgica por regiones anatómicas. Claves diagnósticas. Actas Dermosifiliogr. 2018;109:485-507.
- 4- Ojo EO, Gowda A, Nedorost S. Scalp Dermatitis in Patients Sensitized to Components of Hair Products. Dermatitis. 2019;30(4):264-7.
- 5- Jacob SE, Amini S. Cocamidopropyl betaine. Dermatitis. 2008;19(3):157-60.
- 6- Nettis E, Angelini G. Evaluation of the clinical relevance of a positive patch test reaction. In: Nettis E, Angelini G, Practical Guide to Patch Testing. 1 st ed, Cham: Springer Nature Switzerland; 2020. p. 33-40.
- 7- Pinto CC, Novell VS, Giménez-Arnau AM. Practical advice to correctly perform patch test. Curr Treat Options Allergy. 2019; 6:71-91.
- 8- Lachapelle JM. Baseline series of patch tests. In: Lachapelle JM, Maibach HI. Patch Testing and Prick Testing. 4th ed, Cham: Springer Nature Switzerland; 2020. p. 85-104.
- 9- Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. An Bras Dermatol. 2000;75(2):147-56.
- 10- DeKoven JG, Warshaw EM, Belsito DV, et al. NACDG patch test results. Dermatitis. 2017;28(1):33-46.
- 11- McFadden J, Puangpet P, Pongpairoj K, Thaiwat S, Xian LS. Neomycin. In: McFadden J. Common Contact Allergens: A Practical Guide to Detecting Contact Dermatitis. 1 st ed, John Wiley & Sons; 2020. p. 287-91.

Versão em inglês

Introduction

Contact dermatitis is a common skin condition affecting an average of 19.5% of the population and imposes significant suffering¹. Perhaps this is one of the reasons patients eagerly seek resolution through a lifesaver drug, abusing self-medication. The disease is mainly preventable¹, so the best course of treatment is to identify the cause and remove it. Symptomatic treatment is necessary, especially with topical anti-inflammatory drugs (topical corticosteroids), as a delayed inflammatory hypersensitivity reaction effectively characterizes the disease. It was aimed to show a patient with eczema caused by cocamidopropyl betaine, a common component of shampoos and conditioners, who self-medicates with neomycin-based ointment, to which she has even greater sensitivity. The result is progressive worsening. This study was developed following Resolution 466/12 of the National Health Council and was approved by the Research Ethics Committee of the Health Sciences Education and Research Foundation under the number CAAE 22295219.9.0000.5553.

Case Report

It was presented a 36-year female bank clerk, who developed lesions with erythematous, eroded, excoriated, and scaly plaques on the scalp, bilateral cervical region (Figure 1), nape (Figure 2), and in capillary implantation on the temples (Figure 3) and some of them with a lichenification aspect, for two months. She reported intense pruritus and noticed a progressive worsening over time, seeking the emergency room that referred her case to our specialized service. She denied a history of allergies, use of medications or cosmetic procedures, except for dark hair coloring.

After a presumptive clinical diagnosis, the patient was submitted to the patch test, using a standard Latin American baseline series containing 40 allergens. The patch test was performed using four previously prepared containers with ten allergens and Alergochamber® hypoallergenic adhesive tapes (Neoflex Biotecnologia Ltda©). The allergens were handled, following their "CAS number", by the company IPI ASAC BRASIL®, according to the instructions of Colégio Ibero Latino-Americano de Dermatologia². Readings were taken at 48 (D2) and 96 hours (D4). On D4 reading, a mild positive reaction (+) to 1% cocamidopropyl betaine in

aqueous solution and a strong positive reaction (++) to 20% neomycin in petroleum jelly were observed (Figure 4).

Discussion

Contact dermatitis is a common, non-infectious, inflammatory skin disease that occurs through direct or indirect contact with harmful substances to the skin. One of its main characteristics is that this disease is mainly preventable¹. Thus, the mainstay of treatment is the identification and elimination of the eczema-generating factor. We present a case where the patient, instead of trying to identify the cause, either empirically avoiding suspicious products or demonstrably through a patch test, preferred to self-medicate. Besides not being indicated itself, the self-medication was performed with an antimicrobial drug. As it was not an infectious disease, it did not improve. Furthermore, she clinically showed a progression of eczema precisely because she was allergic to the product she was using specifically for the treatment.

Emphasizing that even though the scalp is constantly exposed to various allergens daily, allergic contact dermatitis is uncommon in this location³. However, we observed the involvement in the pattern known as rinse-off hair products in the patients' clinical evaluation. In this pattern, there are eczematous plaques on the sides of the face and neck. Lesions are produced by the allergen running down the face. It is typical of shampoos, conditioners, and other products that are temporarily applied to the scalp and make brief but recurring contact with the skin on the face³. If she had gone to a specialist, this clinical observation would have already been made, changing the products in use even before performing a definitive patch test. A recent publication reinforces that regulatory T cells are concentrated in hair follicles, acting under normal conditions, promoting tolerance to resident organisms. This explains why eczema does not commonly occur in this region⁴.

Cocamidopropyl betaine is a synthetic detergent increasingly used in cosmetics and personal care products (i.e., shampoos, contact lens solutions, toothpaste, makeup removers, soaps, etc.) because it induces relatively minor skin irritation. However, delayed hypersensitivity reaction has been reported, and the prevalence of contact sensitivity is estimated to range from 3 to 7.2%. The increasing sensitization rate led to cocamidopropyl betaine being named "Allergen of the Year" in 2004⁵. As stated, in this case, the test result was slightly positive (+). In those events, positive reactions to the patch test should be carefully evaluated to infer their

clinical relevance or any relationship between the positive reaction and the dermatitis found⁶. We observed that the relevance was present, as all shampoos and conditioners brought by the patient for label verification contained the substance. In other words, the test was related to the clinical symptoms that led the patient to seek dermatological care (she was exposed to the allergen that was positive in the test, thus co-responsible for current dermatitis)⁶.

All patients with suspected allergic contact dermatitis should undergo testing with a standard baseline series⁷. If an allergen is found in above 1% of the population, this percentage justifies the inclusion of the allergen in the baseline series⁸. The Brazilian baseline series proposed by the Brazilian Group of Contact Dermatitis in 1996, whose guideline study was published 20 years ago, does not include cocamidopropyl betaine⁹. We did not find demographic studies to show the prevalence of sensitivity to this allergen in the Brazilian population. Only the use of an expanded and updated baseline series, such as the Latin American, proposed by the Latin American College of Dermatology in 2015, made the diagnosis of primary sensitivity possible². In the United States, cocamidopropyl betaine is included in the baseline series, with a prevalence of 1.6% positivity in the population tested¹⁰.

Neomycin is an aminoglycoside antibiotic commonly used in topical medications such as creams, ointments, and eye and ear drops. Contact dermatitis related to neomycin is common in patients with lower extremity dermatitis, atopic dermatitis, genital eczema, and eyes or ears chronic inflammation. The incidence of neomycin allergy is around 3.6% in populations submitted to patch test and 1% in healthy individuals¹¹. The drug was not found in any of the cosmetic products brought by the patient. It was misused as self-medication. In addition to not resolving eczema, it led to a progressive worsening, leading to severe eczema and uncontrollable pruritus. We emphasize that in the initial anamnesis, the patient did not reveal its use. Only after we showed the intensity of the reaction on her back, she confesses using the product containing neomycin daily and felt the worsening. In the practice of conducting patch tests for years, we often observe this habit of omitting the products in use, perhaps for fear of recrimination from the professional concerning self-medication.

In conclusion, we show the possibility of allergy to hair products such as shampoos and conditioners and warn that this substance is not part of the current

Brazilian baseline series. In addition, we reinforce the need to explain the risk of self-medication, and only an expanded and updated patch test made it possible to diagnose a strong sensitivity to neomycin (unexpected) and mild (but relevant) sensitivity to cocamidopropyl betaine, which generated the whole problem.

Apêndice H - Dermatite Alérgica de Contato Revelada pela Pandemia de Covid-19: Relato de Caso

Allergic contact dermatitis revealed by pandemic of COVID-19: case report

Belluco PES, Belluco RZF, Reis CMS. Dermatite alérgica de contato revelada pela pandemia de COVID-19. Sci Med (Porto Alegre) [Internet]. 2021 Sep 28;31(1):e39591. Available from:

<https://revistaseletronicas.pucrs.br/index.php/scientiamedica/article/view/39591>
1.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15448/1980-6108.2021.1.39591> OPEN.

Resumo

OBJETIVO: Dermatite de contato é doença inflamatória cutânea, não infecciosa, prevenível, que afeta a qualidade de vida do indivíduo, ocorrendo após exposição de substâncias prejudiciais à pele. Pode ser alérgica ou irritativa. É a principal causa de doença cutânea ocupacional. A pandemia de COVID-19 afeta as pessoas de diferentes maneiras mexendo com paradigmas laborais e recreacionais. Objetivamos alertar que importantes alergias inaparentes podem se manifestar pela alteração da rotina individual transformando hobby em atividade ocupacional decorrente da epidemia global causada pelo SARS-CoV-2.

DESCRIÇÃO DO CASO: Relato de um caso do sexo masculino que desenvolveu há 8 meses, intenso eczema de mãos após mudança de hábito relacionado ao isolamento social. Negava atopia. Clinicamente apresentava marcada dermatite com hiperemia, fissuras, erosões, num padrão conhecido como de pinçamento. Ele que exercia atividade laboral extradomiciliar, passou a ficar recluso trocando sua atividade anteriormente de lazer para atividade ocupacional. Feito teste de contato, utilizando-se da bateria padrão Latino-Americana, constatou-se forte reação em 48 e 96 horas para a resina epóxi de bisfenol A.

CONCLUSÃO: Mostramos que a pandemia do COVID-19, mesmo indiretamente, é capaz de revelar alergias ocultas pela alteração das atividades ocupacionais desempenhadas pelos indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Dermatite alérgica de contato; Pandemia; Teste de contato; COVID-19.

Abstract

AIMS: Contact dermatitis is a non-infectious, preventable skin inflammatory disease that affects the quality of life of the individual, occurring after exposure to substances harmful to the skin. It can be allergic or irritating. It is the main cause of occupational skin disease. The Covid-19 pandemic affects people in different ways by messing with occupational and recreational paradigms. We aim to warn that important unapparent allergies can manifest themselves by the alteration of the individual routine transforming hobby into occupational activity due to the global epidemic caused by SARS-CoV-2.

CASE DESCRIPTION: It was reported a male case that developed eight months ago, severe hand eczema after a habit change related to social isolation. He denied atopy. Clinically he presented marked dermatitis with hyperemia, cracks, erosions, in a pattern known as clamping. He, who exercised extradomic labor activity, became a recluse changing his previous activity from leisure to occupational activity. A patch test, using the Latin American baseline series, showed a strong reaction in 48 and 96 hours for the bisphenol A epoxy resin.

CONCLUSION: We have shown that the Covid-19 pandemic, even indirectly, can reveal hidden allergies due to altered occupational activities performed by individuals.

KEYWORDS: Dermatitis, Allergic Contact; Pandemic; Patch test; COVID-19.

Introdução

Dermatite de contato é uma doença cutânea inflamatória comum, não infecciosa que ocorre após o contato direto ou indireto com substâncias que são prejudiciais a pele¹. Ela pode ser alérgica, na qual está presente um mecanismo de hipersensibilidade retardada do tipo IV-A, ou irritativa, que se relaciona com uma substância química causadora de irritação diretamente. As doenças de pele são responsáveis por 30% de todas as doenças ocupacionais em nações industrializadas, das quais 90% são devido a dermatite de contato. Exposição

ocupacional é um fator de risco para dermatite de contato e entre os mais afetados estão incluídos os trabalhadores da construção e pintores¹. A anamnese deve incluir exposições ocupacionais e exposições durante o tempo de lazer e enquanto trabalha em casa ou com hobbies².

Dermatite alérgica de contato a resinas epóxi é mais provável ocorrer no campo ocupacional³. Essa sensibilização é bem comum em trabalhadores da construção⁴. A pandemia de COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2 vem produzindo repercussões não apenas de ordem biomédica e epidemiológica em escala global, mas também repercussões e impactos sociais sem precedentes na história recente das epidemias⁵. A incidência de lesões cutâneas diretamente devido ao vírus do COVID-19 pode atingir entre 0,2 a 29%⁶ dos indivíduos, porém não foi encontrado dados estatísticos que mostrassem a prevalência de dermatoses não geradas pelo Sars-Cov-2, mas pelas mudanças de hábitos de vida decorrentes dele. O objetivo desse relato é mostrar como o isolamento social levou a mudanças de hábitos revelando alergias ocultas, alertando os médicos sobre a necessidade de estar atentos a essas mudanças de perfil e de paradigmas nas vidas dos seus pacientes.

Esse trabalho faz parte de pesquisa aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde / FEPECS / SES / DF (parecer nº: 3.711.423). O participante assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Relato de Caso

Homem, 62 anos, empresário, refere que há oito meses surgiu grave dermatite em suas mãos, especialmente na mão dominante direita. O quadro evoluiu com intenso prurido, progredindo com descamação e dor intensa. Negava antecedentes pessoais ou familiares de doenças atópicas. Procurou dois especialistas que prescreveram diferentes anti-histamínicos sistêmicos, emolientes e corticosteroides tópicos, com resultados discretos e temporários. Ao exame físico, notava-se intenso acometimento eczematoso, com fissuras, descamação e erosões, sobretudo na mão direita e marcadamente nas porções distais dos três primeiros quirodáctilos (Figuras 1 e 2).



Figura 1 — Eczema 3 primeiros quirodáctilos da mão direita. Marcada erosão na polpa digital do polegar. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.



Figura 2 — Eczema com eritema, descamação, fissuras e erosões no dedo indicador da mão direita. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

No detalhamento da anamnese o indivíduo referia que há dois anos adquiriu um hobby de fabricar pranchas de kitesurf. A atividade consistia em lixar, pintar e envernizar a madeira. Porém, devido a sua intensa vida profissional, não tinha tempo para se dedicar ao que gostava de fazer, fazendo o mesmo raramente por lazer. Em março de 2020, devido a pandemia de COVID-19, e por ser de grupo de risco (idade e cardiopata – infarto do miocárdio aos 47 anos), passou ficar absolutamente recluso em sua residência. Porém, para se manter ocupado, passou a trabalhar diariamente nessa atividade, a qual fazia na área de serviço, que lhe dava tanto prazer. Foi nesse momento que percebeu a progressão marcada da patologia. Interessante ressaltar que estranhava por fazer uso de luvas, seja de couro, seja de látex, que não impediam o desenrolar da dermatite.

Realizado o diagnóstico clínico de dermatite alérgica de contato foi indicado a realização do teste de contato. Realizou-se o teste utilizando a bateria padrão Latino-Americana, contendo 40 substâncias. As substâncias foram manipuladas, seguindo o seu *CAS number*, pela Ipi Asac Brasil. Utilizou-se para isso quatro contêntores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda) - previamente preparados com dez substâncias cada. Foram realizadas leituras do teste após 48 (D2) e 96 horas (D4). Como resultado, ficaram evidenciadas nas duas leituras (D2 e D4) reação positiva forte (++) à resina epóxi de bisfenol A, com intenso eritema, pápulas e vesículas (Figura 3).



Figura 3 — Reação fortemente positiva a resina epóxi de bisfenol A (++) com edema, eritema, pápulas e vesículas. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Discussão

Frequentemente o desenvolvimento inicial da dermatite de contato é desencadeado por uma mistura de exposição ambiental e ocupacional, combinada com uma suscetibilidade individual a doença, tais como a pele atópica ou geneticamente relacionada a disfunção de barreira cutânea. Uma história completa deve ser verificada, incluindo o curso do tempo da erupção, sua relação com o trabalho e atividades de passatempo, e os efeitos de todos os tratamentos, que podem ter complicado a apresentação clínica. A história pode indicar a origem do alérgeno, dessa forma uma melhora nas férias sugere exposição ocupacional, enquanto a piora pode sugerir exposição recreacional¹. O nosso relato evidencia paciente não atópico, que já tinha um hobby, porém o executava muito fortuitamente. Com o advento da pandemia do COVID-19 e conseqüentemente o isolamento social, houve uma radical mudança de hábitos. Isso ocorreu ainda mais devido a idade de risco e a cardiopatia prévia, o que impunha um rigor maior nas medidas de cerceamento laboral. Assim, com a finalidade de se manter útil, passou a se dedicar cotidianamente a sua atividade de lazer, transformando-a em atividade ocupacional.

Testes de contato são testes diagnósticos *in vivo* indicados se há uma suspeita de alergia de contato para identificar o alérgeno responsável⁷. Foi realizado testes de contato se utilizando a bateria padrão latino-americana, por esta ser mais moderna e atualizada, com concentrações de alérgenos padronizados nos mais recentes estudos científicos. Essa bateria tem sido mais recentemente introduzida no Brasil, porém já faz parte de consensos em países latinos⁸, inclusive com boa casuística já publicada⁹.

Substâncias químicas com epóxi estão entre as causas mais comuns de dermatite alérgica de contato ocupacional¹⁰. Portanto, essa sensibilização a resinas epóxi frequentemente resulta de exposição ocupacional em vários campos da construção e indústria⁴. Aproximadamente 75% das resinas epóxi usadas atualmente no mundo são derivadas do bisfenol A (CAS N^o 1675-54-3)¹⁰. Por esse motivo, a bateria Latino-Americana utilizada contempla justamente esse tipo de resina. Sensibilização é vista em trabalhadores que manuseiam resina epóxi não endurecida¹¹. Como resultado, 90% dos indivíduos se apresentam com dermatite de

mãos e antebraços e 50% têm envolvimento facial³. A face é afetada pela aerodispersão da substância. Na Dinamarca, há uma lei específica regulando o uso de resina epóxi no local de trabalho, portanto uma baixa prevalência de alergia é esperada. Mesmo assim, em estudo deles que avaliou 20.808 testes de contato consecutivos, constatou-se uma positividade de 1,3%. Ao contrário do que ocorre na dermatite de contato em geral, a prevalência foi maior em homens (1,9%) do que em mulheres (1,0%). Os autores acreditam que as mulheres podem ser menos diretamente envolvidas em trabalhos em que haja exposição a substância¹¹. O nosso relato mostra indivíduo com acometimento exclusivo de mãos. Especificamente foram muito afetadas as polpas digitais da mão direita. Esse padrão de dermatite de mãos é conhecido como de pinçamento. Tipicamente essa localização relaciona-se com doença ocupacional podendo ser visto, por exemplo, em dentistas (pelos acrilatos) ou cozinheiros (pelos alimentos – dermatite de contato por proteína)¹². O não acometimento da face poderia ser explicado por manipular o produto sempre com máscara apropriada e executar o trabalho em área bem ventilada, na qual a aerodispersão poderia estar minimizada.

Por outro lado, fontes de sensibilização não ocupacional e ambientais tem permanecido esquecidas. Em grande estudo finlandês com 6.042 participantes, sensibilização foi encontrada em 0,9% dos testes. Desses casos, foi achado sensibilização não ocupacional em 35%, enquanto o número de casos ocupacionais foi de 65%. As fontes mais comuns de resina epóxi não ocupacional são materiais usados em reformas domésticas, projetos de construção e em reparos de embarcações. Em conclusão, esses autores reforçam que essa substância representa um importante risco nas atividades de lazer⁴. Porém, o indivíduo se queixava que mesmo de modo inicialmente recreativo, sempre usava luvas, o que não evitou a progressão da doença. Infelizmente, a resina pode penetrar luvas de borracha, couro ou algodão. São recomendadas luvas de vinil resistentes de mangas compridas ou neoprene, sobre luvas internas de algodão fino para absorver a umidade³. Apenas a mudança para esses equipamentos de proteção individual associado a uso regular de hidratante específico para as mãos culminaram na remissão completa do quadro constatado na sua reavaliação após 40 dias.

A pandemia do novo coronavírus nos desafiou, trazendo medo, ansiedade e dor, desalinhando nossas rotinas e alterando nossos planejamentos de trabalho,

criando necessidades e prioridades¹³. No caso específico, a pandemia modificou por completo a vida do indivíduo. Ele foi convocado a desenvolver nova habilidade ocupacional, deixando a vida empresarial e passando a ser um fabricante de pranchas, a fim de garantir sua saúde e equilíbrio nos diversos âmbitos, físico e emocional. O trabalho teve a limitação de não ter realizado o histopatológico da lesão para se constatar as alterações compatíveis com dermatite de contato, se baseando, em evidências clínicas e teste de contato.

Em conclusão, partindo-se da perspectiva teórica de que as enfermidades são fenômenos a um só tempo biológico e social, a pandemia de Covid-19 não foi a responsável direta pela patologia. Porém, o isolamento social, advindo dela, gerou o desencadeamento de alergias ocultas, notadamente pela mudança de hábitos do indivíduo.

Referências

- 1 - Nixon RL, Allnutt KJ, Diepgen TL. Contact Dermatitis. In: Burks AW, Holgate ST, O'Hehir RE, Bacharier LB, Broide DH, Hershey GK et al (editors). Middleton's Allergy: Principles and Practice. 9th Edit. China: Elsevier; 2021. p. 553-61.
- 2 - Veien NK. Clinical Features of Contact Dermatitis. In: Johansen J.D., Mahler V., Lepoittevin JP, Frosch PJ (eds). Contact Dermatitis. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 241–94. http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-36335-2_15.
- 3 - McFadden J, Puangpet P, Pongpairroj K, Thaiwat S, Shan Xian Lee SX. Epoxy Resin. In: McFadden J, Puangpet P, Pongpairroj K, Thaiwat S, Shan Xian Lee SX (editors). Common Contact Allergens: A Practical Guide to Detecting Contact Dermatitis. London: John Wiley & Sons; 2020. p. 255-61. <https://doi.org/10.1002/9781119405702.ch26>.
- 4 - Majasuo S, Liippo J, Lammintausta K. Non-occupational contact sensitization to epoxy resin of bisphenol A among general dermatology patients. *Contact Dermatitis*. 2012;66(3):148–53. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0536.2011.01993.x>.
- 5 - Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Impactos sociais, econômicos, culturais e políticos da pandemia [Internet]. Fundação

- Oswaldo Cruz. Observatório COVID-19. Informação para ação. 2021 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://portal.fiocruz.br/impactos-sociais-economicos-culturais-e-politicos-da-pandemia>.
- 6 - Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci*. 2020;50(8):1751–9. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-182>.
 - 7 - Nettis E, Angelini G. *Practical Guide to Patch Testing*. Cham: Springer International Publishing; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-33873-2>.
 - 8 - La Forgia M, Cannavo A, Fortunato L, Infante L, Kvitko E, Russo J. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Dermatitis por contacto. Actualización 2015 [Internet]. 2015 [cited 2021 Sep 13]. p. 1–30. Available from: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/CONSENSO-DERMATITIS-POR-CONTACTO-2015.pdf>.
 - 9 - Chessé CD, Abaca MC, Senarega A, Innocenti C, Bassoti A, Parra V. Epidemiología de la dermatitis alérgica de contacto en Mendoza: prevalencia de sensibilización a diferentes alérgenos y factores asociados. *Dermatología Argentina* [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 13] ;25(2):58–63. Available from: <https://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/1847>.
 - 10 - Aalto-Korte K, Pesonen M, Suuronen K. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy chemicals: occupations, sensitizing products, and diagnosis. *Contact Dermatitis*. 2015 Dec;73(6):336–42. <https://doi.org/10.1111/cod.12445>.
 - 11 - Bangsgaard N, Thyssen JP, Menné T, Andersen KE, Mortz CG, Paulsen E, et al. Contact allergy to epoxy resin: risk occupations and consequences. *Contact Dermatitis*. 2012;67(2):73–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02072.x>.
 - 12 - Rozas-Muñoz E, Gamé D, Serra-Baldrich E. Allergic Contact Dermatitis by Anatomical Regions: Diagnostic Clues. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed)*. 2018;109(6):485–507. <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2018.05.016>.
 - 13 - Batista A. Tudo novo de novo? Editorial. *Health Residencies Journal*. 2020;1(7):1–2. <https://doi.org/10.51723/hrj.v1i7.126>.

Apêndice I - Dermatite Alérgica de Contato a Metais em Pigmentos de Tatuagem: Relato de Caso

Allergic Contact Dermatitis to Metals in Tattoo Pigments

Belluco PES, Azevedo FSM, Pereira CA, Martins LA, Reis CMS

Resumo

As tatuagens são uma forma de expressão corporal construídas através de linhas pigmentadas, compostas de substâncias orgânicas e inorgânicas, dentre elas alguns metais. Este relato de caso consiste em uma mulher de 37 anos que evoluiu com diversas lesões cutâneas após se submeter a tatuagens feitas num intervalo de tempo de meses a anos. Foi realizado teste de contato com bateria padrão Latino-Americana, que evidenciou resultado fortemente positivo para cloreto de cobalto e sulfato de níquel; e fracamente positivo para tetracloropaladato de sódio. É importante ter o conhecimento sobre as substâncias que compõem os pigmentos das tatuagens, muitas vezes inimagináveis para a comunidade médica, para que seja feito um diagnóstico acertado e realizada tentativa de exclusão do agente desencadeador das lesões cutâneas. Objetivamos mostrar a relação entre tatuagens e alergia a metais, e ressaltar a importância de quadros cutâneos tardios em indivíduos com tatuagens.

Descritores: Tatuagem, Dermatite de contato, Alergia.

Introdução

As tatuagens são uma forma de arte na qual consiste em introdução na derme de pigmentos, através de agulha específica para este fim. A procura por modificações corporais, principalmente estéticas, vem se tornando mais habitual. As tatuagens vêm ganhando popularidade e ocupando um espaço importante nesse mundo de busca por alterações na aparência física, para que através delas sejam feitas homenagens a entes queridos, expressar opiniões ou mesmo como forma de devolver/melhorar a autoestima, por meio de uma 'maquiagem definitiva'.

As tatuagens são compostas por pigmentos orgânicos e/ou inorgânicos, dentre os quais alguns metais, como mercúrio, cádmio, chumbo, níquel, cobalto e cromo. Tais substâncias podem causar diversas reações dermatológicas, dentre elas, a dermatite alérgica de contato. Esta consiste em reação de hipersensibilidade tardia, que pode ocorrer semanas, meses ou anos após a exposição inicial ao fator sensibilizante. Alguns tatuadores profissionais costumam misturar os pigmentos para obter uma paleta de cores compostas por diversas outras nuances, dificultando algumas vezes a identificação da substância específica causadora da lesão¹.

Esse relato de caso tem como objetivo mostrar a história de uma mulher com diversas tatuagens e que desenvolveu alergia a metais contidos nos pigmentos, alertando a comunidade médica sobre a importância do diagnóstico diferencial de quadros clínicos de eczema e prurido em indivíduos com tatuagens, baseado numa boa anamnese e direcionamento para elucidação diagnóstica.

Apresentação do caso

Mulher de 37 anos do sexo feminino, previamente hígida, portadora de diversas tatuagens há 10 anos, compareceu ao serviço com queixa de prurido, pápulas, vesículas e pústulas em tatuagem no membro superior direito realizada há 2 anos (Fig. 1). Refere início dos sintomas 30 dias após a realização da tatuagem com dificuldade de cicatrização em local com pigmentação avermelhada. Refere ter realizado nos últimos anos tratamentos tópicos com pomadas e cremes com corticosteroides, além de tratamento parenteral com corticosteroide e anti-histamínicos orais sem melhora significativa dos sintomas. Há 7 meses apresentou piora do prurido e surgimento de novas lesões em áreas de pele sem pigmentos exógenos (Fig. 2) e em outra tatuagem previamente realizada em 2012 (Fig. 3).

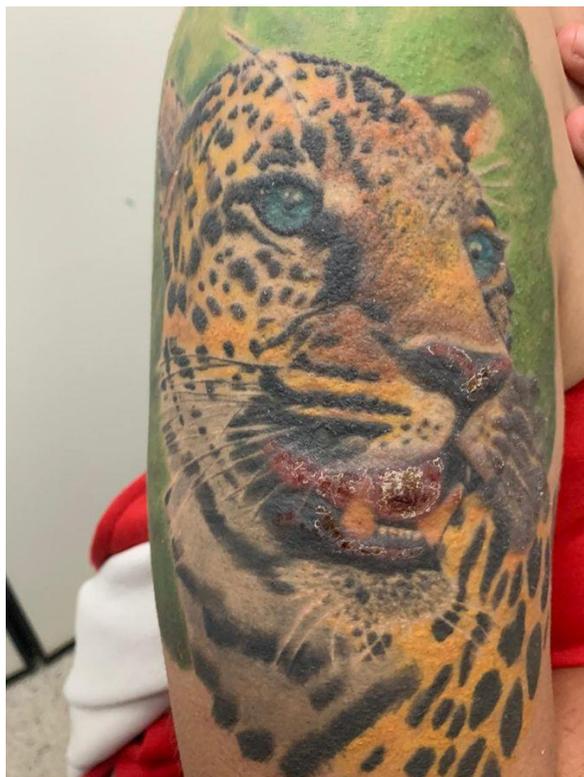


Figura 1 — Lesões (placas eritemato-descamativas sobre tatuagem no membro superior direito. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.



Figura 2 — Pápulas eritematosas em membro superior esquerdo. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

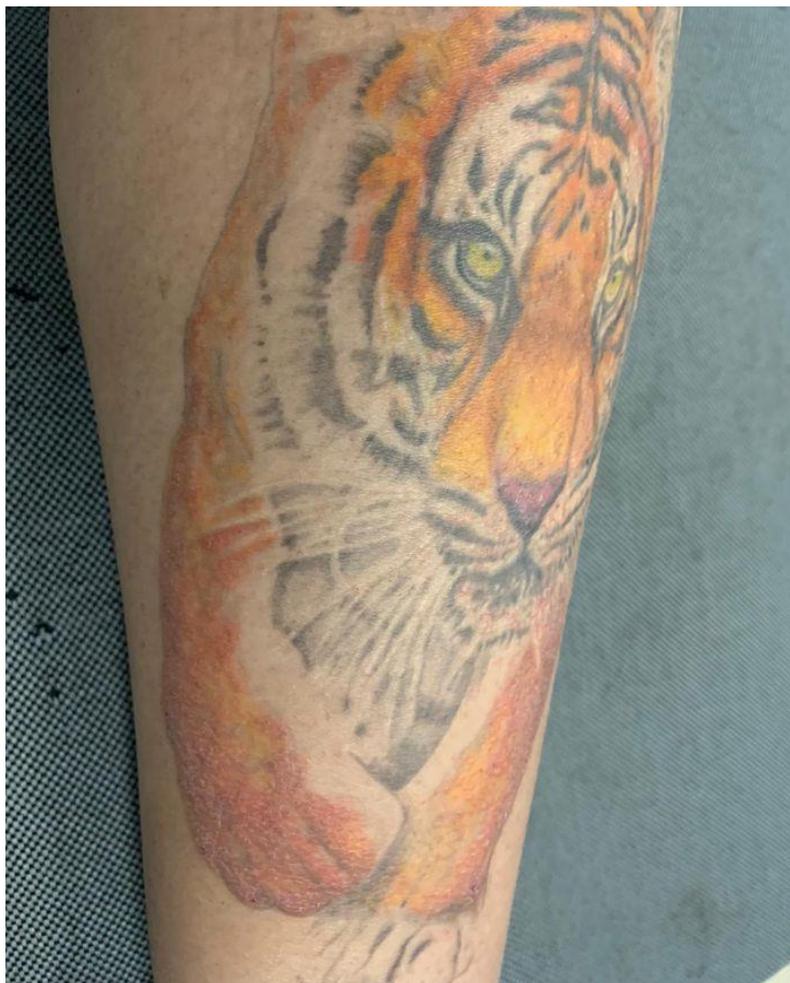


Figura 3 — Lesões eritematosas sobre tatuagem. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Recebeu o diagnóstico clínico de dermatite alérgica de contato e foi indicado o teste específico. Foi utilizada a bateria padrão Latino-Americana, cujas substâncias foram manipuladas, seguindo o seu “CAS number”, pela Ipi Asac Brasil. Foram utilizados contensores Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda). Durante o período do teste, a paciente apresentou lesões disseminadas no corpo e piora importante do prurido e do eczema por provável sensibilidade a substâncias pesquisadas. O teste evidenciou com 96 horas (D4) reação positiva muito forte (+++) para cloreto de cobalto a 1%, sulfato de níquel a 5% e fracamente positiva para tetracloroplatado de sódio a 3% - paládio (+) (Fig. 4). Após a finalização do teste a participante foi orientada e teve o tratamento otimizado com corticosteroide tópico e anti-histamínicos orais. Além disso, foi encaminhada para serviço especializado em laserterapia, visando o equacionamento definitivo do problema.



Figura 4 — Resultados dos testes de contato. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Discussão com revisão de literatura

O número de pessoas tatuadas tem aumentado, pois a tatuagem passou a ser vista como uma forma de arte corporal. Nos países industrializados, de 10 a 20% dos adultos tem pelo menos uma tatuagem². O Brasil segue também com número muito significativo pessoas tatuadas, porém sem dados estatísticos populacionais.

Com o crescimento da quantidade de pessoas tatuadas, também aumenta o número de casos de reações alérgicas aos produtos das tintas utilizadas. São vários os pigmentos que podem desencadear uma reação alérgica, como o sulfeto de mercúrio/cinabre (vermelho), sulfeto de cádmio (amarelo), óxido de ferro (marrom), cobalto (azul), manganês (roxo), cromo (verde), zinco (branco), titânio (branco), cobre (marrom e dourado) e carbono (preto). Também são utilizados o alumínio, silicone e cálcio, para dar variações de tons³⁻⁵.

A mulher era tela de um tatuador, tendo múltiplas tatuagens, participando inclusive de competições. Tinha a queixa de prurido difuso nas áreas de tatuagens, associado a placas eritematosas em membro inferior esquerdo, com lesões e dor nos locais pigmentados com tinta vermelha. A alergia a tatuagem pode se apresentar de várias maneiras, podendo também ser com aspecto liquenóide, placas, hiperceatótico e ulceronecrotico^{6,7}. A literatura mostra que a tinta vermelha e suas variações são as mais envolvidas nas reações alérgicas, devido à presença de metais tóxicos, sendo encontrada em biópsias em estudos histopatológicos^{8,9}.

A tatuagem mais antiga tinha 10 anos e, a mais recente, 8 meses, o que é compatível com a descrição das manifestações de hipersensibilidade tardia, podendo aparecer após dias, meses ou anos após a sua realização, devendo-se fazer diferencial com granulomas de corpo estranho, dermatoses, sarcoidose, infecções, pseudolinfomas e neuropatias.

Não havia história de alergia ou outras doenças crônicas, exceto uma rinite, sem maiores repercussões e negava uso de medicamentos.

Diante do quadro clínico foi solicitado o teste epicutâneo. Foi utilizada bateria padrão Latino-Americana com 40 substâncias, o que permitiu determinar os alérgenos responsáveis pelas manifestações clínicas da paciente. O teste mostrou reação fortemente positiva para o cobalto e níquel e positiva fraca para o paládio,

confirmando a alergia a metais. Não foi realizado teste com o mercúrio devido a proibição do uso deste em serviço de saúde no Brasil¹⁰.

A participante do estudo apresentou piora de suas manifestações clínicas, com reagudização de algumas lesões já existentes, com edema, lesões eczematosas, descamação e prurido intenso e, aparecimento de novas lesões, principalmente nas tatuagens onde havia tinta vermelha e preta. A literatura mostra que um teste de contato positivo pode ser acompanhado por uma fase de reagudização de lesões existentes ou pré-existentes sendo causada pelos mesmos alérgenos, devido a absorção sistêmica dos haptenos¹¹.

Comentários Finais

Em conclusão, devemos lembrar da importância da alergia aos pigmentos utilizados nas tatuagens, uma vez que se tem uma variedade grande de metais utilizados nas tintas. Reforçamos a necessidade da atenção dos médicos com relação a reações adversas tardias em indivíduos com tatuagens. Por fim, é ressaltado a importância da realização de um teste de contato como auxílio diagnóstico, com o uso de uma bateria adequada, em que se tenha maior quantidade de alérgenos e em concentrações padronizadas para se fazer um bom diagnóstico.

Referências Bibliográficas

1. Garcovich S, Carbone T, Avitabile S, Nasorri F, Fucci N, Cavani A. Lichenoid red tattoo reaction: histological and immunological perspectives. *Eur J Dermatol.* 2012;22(1):93-96. doi:10.1684/ejd.2011.1558.
2. Kluger N. Epidemiology of tattoos in industrialized countries. *Curr Probl Dermatol.* 2015;48:6-20. doi:10.1159/000369175.
3. Ashinoff R, Levine VJ, Soter NA. Allergic reactions to tattoo pigment after laser treatment. *Dermatol Surg.* 1995;21(4):291-294. doi:10.1111/j.1524-4725.1995.tb00175.x.

4. Duke D, Urioste SS, Dover JS, Anderson RR. A reaction to a red lip cosmetic tattoo. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(3):488-490. doi:10.1016/s0190-9622(98)70330-5.
5. Hutton Carlsen K, Køcks M, Sepehri M, Serup J. Allergic reactions in red tattoos: Raman spectroscopy for 'fingerprint' detection of chemical risk spectra in tattooed skin and culprit tattoo inks. *Skin Res Technol*. 2016;22(4):460-469. doi:10.1111/srt.12287.
6. Kaur RR, Kirby W, Maibach H. Cutaneous allergic reactions to tattoo ink. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8(4):295-300. doi:10.1111/j.1473-2165.2009.00469.x.
7. Silvestre JF, González Villanueva I. Diagnostic Approach for Suspected Allergic Cutaneous Reaction to a Permanent Tattoo. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(6):405-413. doi:10.18176/jiaci.0383.
8. Høgsberg T, Thomsen BM, Serup J. Histopathology and immune histochemistry of red tattoo reactions. Interface dermatitis is the lead pathology, with increase in T-lymphocytes and Langerhans cells suggesting an allergic pathomechanism. *Skin Res Technol*. 2015;21(4):449-458. doi:10.1111/srt.12213.
9. Forbat E, Al-Niaimi F. Patterns of Reactions to Red Pigment Tattoo and Treatment Methods. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(1):13-23. doi:10.1007/s13555-016-0104-y.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 145, de 21 de Março de 2017. Proibição de produtos com mercúrio em serviços de saúde. *Diário Oficial da União* 22 mar 2017;Seção 1.
11. Nettis E, Foti C, Pigatto DP, Mololese A, Angeline G. Reading of Patchtest Reactions. In: Nettis E & Angelini G eds. *Practical Guide to Patch Testing*. 1st ed. Springer; 2020. p. 31.

Apêndice J - Alergia à Metilisotiazolinona: Relato de Caso

Methylisothiazolinone Allergy: Case Report

Belluco PES, Ribeiro VCN, Peres AS, Reis CMS. Alergia à Metilisotiazolinona. Rev MÉDICA MINAS GERAIS [Internet]. 2021;31(e-31402):1–3. Available from: <http://rmmg.org/artigo/detalhes/3791>.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2238-3182.20210011>.

Resumo

A metilisotiazolinona (MI) é um conservante presente em produtos químicos de limpeza e cosméticos na forma isolada ou associada à metilclorotiazolinona (MCI/MI). Seu uso tem sido associado ao aumento progressivo de casos de dermatite alérgica de contato (DAC) no mundo, constituindo uma das principais causas dessa entidade. O diagnóstico padrão-ouro de DAC a essa substância é realizado pelo teste de contato. No Brasil, a bateria padrão contempla apenas o composto MCI/MI, não avaliando isoladamente a MI. Relatamos caso clínico de uma mulher com eczema crônico predominante em mãos, que possuía nexos ocupacionais com utilização de produtos de limpeza, tendo apresentado teste de contato, através da bateria Latino-Americana, fortemente positivo (+++) à MI 0,2% e negativo para MCI/MI. Objetivou-se demonstrar a importância da inclusão da metilisotiazolinona, de forma isolada, na bateria padrão brasileira para maior sensibilidade diagnóstica, além da necessidade de especificação da presença desse conservante em produtos de limpeza.

Palavras-chave: Dermatite Alérgica de Contato, Metilisotiazolinona, Teste de Contato.

Abstract

Methylisothiazolinone (MI) is a preservative present in cleaning and cosmetic products, in the isolated form or associated to methylchloroisothiazolinone (MCI/MI). Its use has been associated with the progressive increase in cases of allergic contact dermatitis (ACD) in the world, constituting one of the main causes of this entity. The

gold standard diagnosis of ACD for this substance is performed by the patch test. In Brazil, the baseline series only includes the MCI / MI compound, not evaluating the MI alone. We case report of a patient with predominant chronic eczema on the hands, who had an occupational nexus with the use of cleaning products, having presented a patch test, through the Latin American series, extremely positive for 0.2% MI (+++) and negative for the MCI/MI. We aim to demonstrate the importance of including methylisothiazolinone, in isolation, in the Brazilian baseline series for greater diagnostic sensitivity, in addition to the need to specify the presence of this preservative in products.

Keywords: Allergic Contact Dermatitis, Methylisothiazolinone, Patch Test.

Introdução

A metilisotiazolinona (MI) é um conservante comumente presente em produtos químicos cosméticos, domésticos e industriais. Inicialmente, nos anos 80, era utilizada em produtos industriais na forma de composto 3:1 contendo metilclorotiazolinona e metilisotiazolinona (MCI/MI), denominado Kathon CG®. A partir dos anos 2000, passou a ser utilizada na forma isolada, sendo introduzida em produtos cosméticos em 2005¹.

Trata-se de uma substância potencialmente sensibilizante primária, que tem sido utilizada em uma concentração maior para ser efetiva, resultando assim, no aumento progressivo de casos de dermatite alérgica de contato (DAC) a essa substância em todo o mundo². Dados do Grupo Norte Americano de Dermatite de Contato (NACDG) evidenciaram reações positivas à MCI/MI em 6,3% dos indivíduos e 10,7% à MI isolada no período de 2013-2014, com aumento de 1,3% em relação à MCI/MI se comparado ao período de 2011-2012¹. No Brasil, há dados referentes apenas à associação MCI/MI. Em estudo retrospectivo, foi evidenciado aumento de 8% nos casos de sensibilização à MCI/MI entre o período de 2006 a 2009, comparando-se ao período de 2009 a 2012².

A dermatite alérgica de contato à MI geralmente manifesta-se como eczema crônico ou subagudo decorrente do padrão de exposição diária a esse alérgeno³. Seu diagnóstico até recentemente era realizado por teste de contato com uma bateria padrão contendo a associação de MCI/MI. Entretanto, evidências

demonstram que o uso da combinação é insuficiente para diagnosticar alergia à MI isolada. Atualmente, considera-se essencial a presença da MI (em solução aquosa na concentração de 0,2%) na bateria padrão¹.

O presente relato de caso objetiva demonstrar a relevância do conservante MI na etiologia das dermatites alérgicas de contato e a importância da utilização de uma bateria padrão contendo essa substância, de forma isolada, para seu diagnóstico.

Relato do Caso

Mulher, 42 anos, parda, com história de lesões eczematosas crônicas há cerca de 12 anos, predominantemente em mãos, com duração variável de dias a meses, com períodos de melhora e exacerbações (Figura 1).



Figura 1 — Lesões eczematosas em mãos. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

É vendedora de roupas, porém apresenta contato frequente com produtos de limpeza em ambiente de trabalho e em domicílio. Relata piora das lesões após contato com esses produtos. Refere melhora temporária do quadro com uso de

corticoterapia e tacrolimo 0,1% tópicos. Além disso, tem histórico de reações adversas a diversos produtos de uso pessoal, como xampus de marcas variadas.

Realizou teste de contato com a bateria proposta pelo Colégio Ibero Latino-Americano de Dermatologia, contendo 40 substâncias, dentre elas MCI/MI 0,01% (CAS:55965-84-9) e MI 0,2% isolada (CAS:2682-20-4). As substâncias do teste foram manipuladas, seguindo o seu *CAS number*, pela IPI ASAC BRASIL. Utilizou-se para isso 4 contensores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda) - previamente preparados com 10 substâncias cada. Foram realizadas leituras do teste após 48 e 96 horas. Como resultado, a participante apresentou reação positiva muito forte (+++) à MI, com intenso eritema, pápulas, vesículas e bolhas (Figura 2). O teste foi negativo para a associação MCI/MI.



Figura 2 — Teste cutâneo fortemente positivo à MI 0,2%. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Foi solicitado à participante que levasse os rótulos dos produtos de limpeza que faz uso rotineiramente. Entretanto, não havia nestes, especificação de qual conservante está presente na formulação desses produtos (Figura 3).

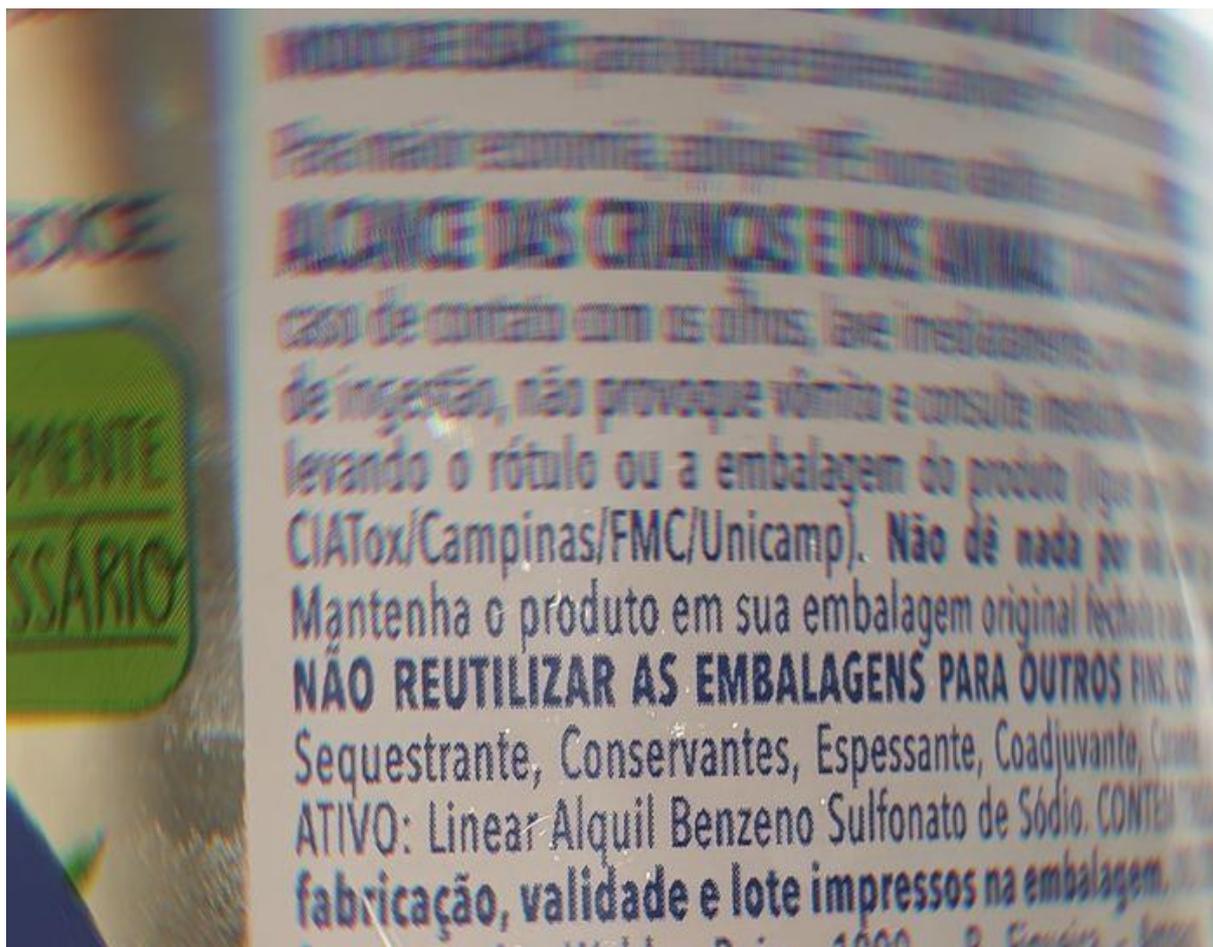


Figura 3 — Rótulo de detergente utilizado pela participante. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Discussão

A dermatite de contato por metilisotiazolinona tem se tornado cada vez mais frequente. A alergia à isotiazolinona é atualmente a causa mais comum de alergia por conservantes em pacientes norte-americanos, sendo responsável por 11,9% dos casos, e uma das causas mais comuns de DAC em geral¹.

Em relação aos produtos ao consumidor, essa substância é encontrada em cosméticos e produtos de higiene pessoal, tais como xampus, condicionadores, cremes hidratantes, e lenços umedecidos. Ela também está presente em produtos de limpeza, como detergentes, removedores de manchas, removedores de gordura, dentre outros^{4,5,6}. Acredita-se, em relação ao caso apresentado, que apesar dos rótulos dos produtos utilizados pesquisados não conterem a especificação dos

conservantes presentes em sua composição, a dermatite esteja relacionada aos produtos de limpeza, devido à localização das lesões em mãos e ao uso frequente destes pela paciente, havendo assim, nexos ocupacionais.

Em um estudo contendo 1179 indivíduos, avaliados em um período de 10 anos, a única atividade laboral associada a um aumento significativo na prevalência de sensibilização por MCI/MI foi a de limpeza, com 38,5% desses profissionais com sensibilização à MCI/MI tendo realizado testes para avaliar suas dermatites a cosméticos. Dessa forma, a DAC a MCI/MI ou MI associada a cosméticos pode em parte ser consequência de uma sensibilização preexistente devido à exposição a produtos de limpeza, que frequentemente contêm altas concentrações de MI ou outras isotiazolinonas⁷.

Como visto no caso relatado, a DAC por MI acomete frequentemente as mãos, na forma de eczema. No estudo realizado pelo NACDG, 28,2% dos indivíduos com positividade para MI apresentaram reação nas mãos, sendo o local mais acometido. A face ocupou a segunda posição, com acometimento em 25% dos indivíduos¹.

Os aumentos atuais da alergia à isotiazolinona provavelmente são causados pela ação do MI cada vez maior como sensibilizador primário. O teste de contato é o critério padrão para o diagnóstico de DAC. No Brasil, a bateria padrão contempla apenas o composto MCI/MI 0,01%, não avaliando isoladamente a MI⁸. Assim, pode haver um subdiagnóstico de alergia a esta substância, pois a concentração de MI quando testada em 0,2% é 80 vezes maior que a concentração de MI quando o MCI/MI é testado a 0,01%¹. Na participante do caso, o uso da bateria Latino-Americana contendo MI a 0,2% foi fundamental para o diagnóstico, uma vez que a participante apresentou reação fortemente positiva a essa substância isolada. Caso fosse realizado o teste com a bateria brasileira padrão, o diagnóstico de alergia à MI não seria feito, na medida em que o teste foi negativo para a associação MCI/MI.

Ressalta-se no caso exposto a reação muito forte à MI apresentada pela paciente após a leitura final do teste, o que corrobora com o fato de que as reações à MI isolada são mais intensas que as reações pela associação MCI/MI. De forma semelhante, no estudo norte-americano, 29,2% dos indivíduos positivos à MI, apresentaram reações positivas muito fortes, enquanto isso ocorreu em apenas 3,6% dos indivíduos com teste positivo para MCI/MI¹.

O uso de metilisotiazolinona para produção de cosméticos não é recomendado desde 2013 pela associação europeia de fabricante de cosméticos, sendo proibido seu uso na União Europeia em cosméticos “leave-on” desde 2017⁹. No Brasil, o uso é permitido em cosméticos na concentração máxima 0,01%¹⁰.

Em produtos não cosméticos, como agentes de limpeza, pode ser usado em qualquer concentração, sem restrição⁷. Aerts et al, relataram pela primeira vez a ocorrência de altas concentrações de MI em produtos como detergentes¹¹. Logo, a exposição a altas concentrações desse conservante, através destes produtos, pode aumentar o risco de DAC. Além disso, conforme as disposições nacionais da Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA, de 2010, é obrigatória apenas a informação do ingrediente ativo (principal ingrediente da formulação) nos rótulos dos produtos; as demais substâncias, como por exemplo os conservantes, não precisam ser discriminadas¹². Sendo assim, indivíduos alérgicos à MI podem entrar em contato com esse conservante sem terem ciência disso.

Conclui-se, portanto, que a MI 0,2% aquosa é necessária para uma avaliação precisa da alergia à isotiazolinona. Desta forma, levantamos a necessidade da reformulação da bateria brasileira para a investigação da MI, de forma isolada, como causa de dermatite alérgica de contato. Além disso, seria fundamental a especificação dos conservantes utilizados nos rótulos dos produtos de limpeza para a investigação de possíveis desencadeantes de DAC, assim como a inclusão do estabelecimento de suas concentrações máximas em produtos não cosméticos permitidas em resoluções.

Referências

1. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014. *Dermatitis*. 2017;28(3):204-9.
2. Scherrer MAR, Rocha VB. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):527-8.

3. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilitiazolinona - estamos atentos a essa epidemia? *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(2):139-42.
4. Latheef F, Wilkison SM. Methylisothiazolinone outbreak in the European Union. *Curr Opin Allergy Immunol.* 2015;15(5):461-6.
5. Zirwas MJ. Contact dermatitis to cosmetics. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2019; 56:119-28.
6. Sukakul T, Kanchanapenkul D, Bunyavaree M, Limphoka P, Kumpangsin T, Boonchai W. Methylchloroisothiazolinone and/or methylisothiazolinone in cosmetic products - a market survey. *Dermatitis.* 2019;80:110-3.
7. Marrero-Alemán G, Santana PS, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. *Dermatitis.* 2018;29(2):77-80.
8. Contact Dermatitis Brazilian Studying Group. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An Bras Dermatol.* 2000;75:147-56.
9. União Européia. Directiva 2005/42/CE da Comissão, de 20 de junho de 2005, que altera a Directiva 76/768/CEE do Conselho, no que diz respeito aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, IV e VI ao progresso técnico. *Jornal Oficial da União Européia [PT]*, de 21.6.2005, L 158/17.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 29, de 1 de junho de 2012. Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. *Diário Oficial da União* 4 jun 2012;Seção 1.
11. Aerts O, Goossens A, Lambert J, et al. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol* 2017;27(2):115-22.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 59, de 17 de dezembro de 2010. Procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes.

Apêndice K - Síndrome de Rubinstein-Taybi Associado a Imunodeficiência e Esofagite Eosinofílica: Relato de Caso

Rubinstein-Taybi syndrome associated with immunodeficiency and eosinophilic esophagitis: Case Report

Belluco PES, Sifuentes BG, Belluco RZF, Reis CMS

Resumo

A síndrome de Rubinstein-Taybi é um raro distúrbio caracterizado por dismorfismos craniofaciais, alterações dos polegares e hálux, associado a deficiência do crescimento e mental. Descrevemos homem, 25 anos, apresentando classicamente as características fenotípicas da síndrome, que procurou avaliação alergológica, para a possibilidade de alergia alimentar, devido a presença de quadro de esofagite eosinofílica. Avaliação com exames específicos foram normais. Aprofundamento da investigação mostrou história de graves infecções sistêmicas ainda não devidamente rastreadas, e investigação laboratorial evidenciou deficiência na produção de Imunoglobulina G e de suas subclasses, bem como de anticorpos específicos. Não apresentava citopenias, e imunofenotipagem de linfócitos foi normal. O objetivo foi mostrar que considerando a recorrência de infecções, notadamente graves necessitando de hospitalização, uma adequada avaliação imunológica deve ser realizada nesses indivíduos.

Palavras-chave: Esofagite eosinofílica. Imunodeficiência primária. Síndrome Rubinstein-Taybi.

Abstract

Rubinstein-Taybi syndrome is a rare disorder characterized by craniofacial dysmorphisms, thumb and hallux alterations, associated with growth and mental deficiency. We describe a 25-year-old male patient, classically presenting the phenotypic features of the syndrome, who sought allergologic evaluation to assess the possibility of food allergy due to the presence of eosinophilic esophagitis. Evaluation with specific tests were normal. Further investigation showed a history of

severe systemic infections that had not yet been properly screened, and laboratory investigation showed a deficiency in the production of Immunoglobulin G and its subclasses, as well as specific antibodies. He had no cytopenias, and lymphocyte immunophenotyping was normal. We aim to show that considering the recurrence of infections, notably severe ones requiring hospitalization, an adequate immunological evaluation should be performed in these patients.

Keywords: Eosinophilic esophagitis. Primary immunodeficiency. Rubinstein-Taybi syndrome.

Introdução

Síndrome de Rubinstein-Taybi é uma doença genética autossômica dominante extremamente rara com uma prevalência estimada de 1 caso para 125.000 nascidos vivos. A síndrome é caracterizada por aspectos faciais típicos, microcefalia, hálux e polegares largos, deficiência intelectual e retardo do crescimento pós-natal. No entanto, nenhum critério diagnóstico padronizado é viável para a síndrome de Rubinstein-Taybi¹. O desenvolvimento da síndrome é frequentemente complicado por infecções respiratórias recorrentes. Em muitos desses casos é provável ser o resultado de microaspiração ou refluxo gastroesofágico, mas em outros casos, uma deficiência de anticorpos subjacente é um fator para a suscetibilidade maior a diversas infecções².

O objetivo foi mostrar o caso de um jovem de 25 anos com a síndrome de Rubinstein-Taybi que procura assistência visando unicamente avaliar alergia alimentar através de testes de contato. Contata-se uma significativa esofagite eosinofílica, confirmada por exames específicos. Além disso, foi observado pela história um erro inato da imunidade que foi confirmado pelos exames apropriados. O relato do caso foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde / FEPECS / SES / DF. O participante concordou com o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. O responsável assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Relato de Caso

Paciente de 25 anos, masculino, encaminhado ao serviço de Alergologia após diagnóstico de esofagite eosinofílica dado pela Endoscopia Digestiva Alta (terço proximal com estrias longitudinais, redução da luz do órgão e traqueização) e confirmado por biópsia (40 eosinófilos / campo de grande aumento), realizados devido relato de disfagia de longa data e impactação de bolo alimentar, sem melhora com tratamento. É portador de Síndrome de Rubinstein-Taybi. Pais relatam que jovem apresentou episódios de infecções graves de repetição com necessidade de internações hospitalares e em terapia intensiva pediátrica frequentes, se destacando na infância pelo menos 2 sepses, além de grave pielonefrite associado a refluxo vesico-ureteral. Relatam ainda otites e sinusites de repetição, fazendo uso de diversos cursos de antibioticoterapia prolongada. Aos 23 anos, admitido novamente em terapia intensiva devido a nova septicemia. Ao exame físico, apresenta fácies sindrômica típica, microcefalia, com déficit cognitivo, polegares e hálux alargados (Figura 1), cifose e baixa estatura. Evidencia ainda diminuição da acuidade visual e auditiva, todas essas características compatíveis com a síndrome de base. História familiar não apresenta casos similares na família, mas mãe teve 2 abortos idiopáticos.

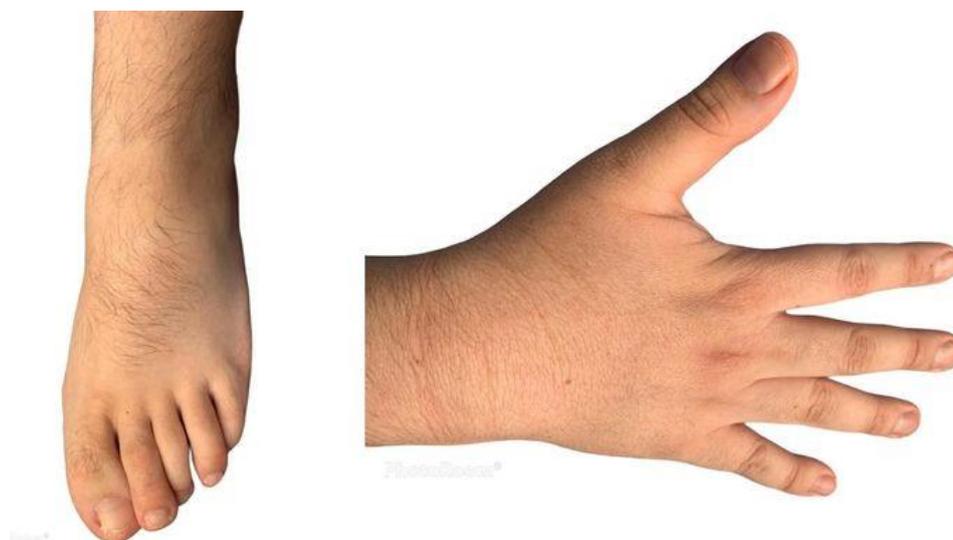


Figura 1 — Hálux e polegar alargados e angulados. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Fonte: Belluco, 2021.

Exames imunológicos evidenciaram níveis de IgG abaixo do referencial para idade, bem como de IgG1, IgG2 e IgG4. Havia ainda comprometimento na formação de anticorpos específicos, especialmente para pneumococos, apesar da vacinação não conjugada específica realizada (Quadro 1).

Quadro 1 — Principais exames imunológicos. Brasília, DF - Brasil, 2021.

Exame	Valor encontrado	Valor referencial
Ig G	533 mg/dL	672 a 1440 mg/dL
Ig A	108 mg/dL	70 a 400 mg/dL
Ig M	154 mg/dL	40 a 230 mg/dL
Isoaglutininas (anti-B)	1:256	-
IgG contra sarampo	5,8 U/mL	> 16,5 U/mL
Linfócitos totais	3.271/uL	1.000 a 3.900/uL
Linfócitos T auxiliar CD4+	1642/mm ³	477,5 a 1140,8/mm ³
Linfócitos T citotóxico CD8+	882/mm ³	212 a 725/mm ³
Linfócitos B CD19+	401,5/mm ³	124,2 a 415,9/mm ³
Células NK (CD56+CD16+)	238,9/mm ³	137 a 567,8/mm ³
CH 50	191 U/CAE	Superior a 60 U/CAE
Anti-pnemucoco (8 semanas pós-vacina 23 valente não conjugada)	7 de 14 sorotipos foram protetores	> 1,3 mcg/mL
Ig G1	312,0 mg/dL	382,4 a 928,6 mg/dL
Ig G2	157,8 mg/dL	241,8 a 700,3 mg/dL
Ig G3	28,9 mg/dL	21,8 a 176,1 mg/dL
Ig G4	1,6 mg/dL	3,9 a 86,4 mg/dL

Fonte: Dados do participante

*Anteriormente a vacina, todos os níveis dos 14 sorotipos pneumocócicos eram não protetores (< 1,3 mcg/mL)

Discussão

A síndrome de Rubinstein-Taybi é caracterizada por características faciais dismórficas, primeiros dedos das mãos e pés amplos e angulados, baixa estatura e desabilidade intelectual de moderada a severa³. Essas características chamam a atenção também do paciente logo de início. É importante pontuar que muitos órgãos e sistemas podem ser afetados, mas nenhum sinal ou sintoma pode ser considerado patognomônico¹. A obesidade pode se desenvolver na infância ou adolescência³. O paciente tem 1,51m e apresenta um índice de massa corporal de 30,7, caracterizando a obesidade. O quociente intelectual (QI) nessa população é baixo. Entretanto, o desenvolvimento cognitivo varia consideravelmente³. Observa-se no paciente uma nítida redução do QI, mas com uma capacidade de memória bastante aguçada, porém não foram realizados testes específicos.

A procura por atendimento numa clínica alergológica se dá para se avaliar a possibilidade de alergias alimentares. O jovem apresenta sintomas dispépticos de longa data, se destacando a sensação de impactação do bolo alimentar, apesar do uso continuado de inibidor de bomba de prótons há muitos anos em dose plena (esomeprazol 40 mg, 2 vezes ao dia). Problemas alimentares e constipação são comuns³. Refluxo gastroesofágico é constatado em 68% desses pacientes¹. Não foram encontrados trabalhos científicos de esofagite eosinofílica em portadores de Rubinstein-Taybi.

Endoscopia realizada constatou uma significativa eosinofilia em biópsias esofágicas. Isso caracteriza uma esofagite eosinofílica, que por definição é uma doença crônica, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominante de eosinófilos. Justamente sintomas clínicos, tais como impactação alimentar e a disfagia, são descritos em pacientes com o quadro e são consequência direta do remodelamento da mucosa esofágica e fibrose. Essa clínica associada a biópsias de mucosas evidenciando pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento confirmam o diagnóstico⁴. A partir daí introduziu-se corticosteroide em

forma de gel (budesonida 1 mg, 2 vezes ao dia) por 16 semanas, apresentando nítida melhora clínica. Porém, nova endoscopia digestiva alta, manteve taxas de eosinofilia que mantinham o quadro histológico precedente. Então, realizou-se exaustiva procura por alergia alimentar através de dosagens de IgE específicas e depois através de testes de contato com alimentos, exame conhecido como *atopic patch test*, sendo todos absolutamente negativos. A principal vantagem das dietas guiadas por testes é a possibilidade de ser menos restritiva e, como consequência, determinar menor impacto sobre a qualidade de vida, assim como de seus familiares⁵. Na parte de adultos com esofagite eosinofílica, em recente trabalho, o teste de contato alérgico foi positivo para mariscos (34%), trigo (3%), ovo (5%) e soja (5%), dentre outros⁶.

Infecções recorrentes, incluindo otite média e pneumonia, têm sido relatados numa fração relevante desses casos. Estudos prévios sugerem que suscetibilidade a infecções afeta 75% dos pacientes com a síndrome. É provável que eles sejam expostos a infecções respiratórias devido a microaspiração e refluxo gastroesofágico, mas disfunção da reposta imune pode também contribuir². Chamou atenção o participante ter apresentado quadros de sepses graves, o que poderia sugerir algo primariamente imunológico⁷. Em coorte recentemente publicado, constatou-se infecção grave necessitando de hospitalização em 22,1% dos pacientes. Nesse trabalho, ao contrário do nosso caso, encontrou somente 12,7% de níveis reduzidos de IgG. Já os níveis de IgA e IgM estavam reduzidos em 19,6% e 18,2% dos pacientes⁸. Também não foram encontradas alterações nessas imunoglobulinas no paciente. Aspecto relevante encontrado foi a reposta reduzida a produção de anticorpos a polissacarídeos pneumocócicos, o que se correlaciona com os 71,4% encontrado na literatura⁸.

Está claro na literatura que há indivíduos mostrando variáveis níveis de defeitos na imunidade humoral⁹. Portanto, sua imunodeficiência não afetaria o teste de contato atópico (imunidade celular). E o comprometimento do referido paciente afeta a produção de IgG, com as outras imunoglobulinas normais, então as dosagens de IgE específica não seriam afetados. Assim, o quadro imunológico é de uma hipogamaglobulinemia, às custas de IgG, associada a deficiência moderada de anticorpos específicos¹⁰. Reforça-se que a contagem total de células B não estava diminuída. Imunodeficiências sindrômicas são síndromes genéticas com

anormalidades em outros sistemas orgânicos além dos defeitos imunológicos, que pode não ser o problema clínico primário. Nessas condições, as anormalidades imunológicas podem ser achadas em somente uma fração dos pacientes, como no caso em questão⁸. Não encontramos linfopenia e a imunofenotipagem foi normal para CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ e células NK.

Conclusão

Em suma, com esse caso clínico reportada a rara síndrome de Rubinstein-Taybi. Além disso, foi ressaltada para a comunidade médica a importância de se avaliar imunodeficiências primárias em pacientes com síndromes genéticas, bem como quadros digestivos ímpares como a esofagite eosinofílica, notadamente nessa síndrome.

Referências

- 1- Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, Esposito S. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr.* 2015;41:4. doi: 10.1186/s13052-015-0110-1.
- 2- Herriot R, Miedzybrodzka Z. Antibody deficiency in Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet.* 2016;89(3):355-8. doi: 10.1111/cge.12671.
- 3- Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; August 30, 2002.
- 4- Veiga FMS, Castro APBM, Santos CJN, Dorna MB, Pastorino AC. Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução? *Arq Asma Alerg Imunol.* 2017;1(4):363-372. doi:10.5935/2526-5393.20.
- 5- Pereira RA, Cocco RR, Solé D, Mallozi MC, Aranda CS. Teste de contato alérgico (patch test) com alimentos no diagnóstico etiológico da esofagite eosinofílica: útil ou não? *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(1):93-94 doi.org/10.5935/2526-5393.20190017.
- 6- Carvalho S, Costa C, Marcelino J, Duarte FC, Barbosa MP. Esofagite eosinofílica numa consulta de alergia alimentar: caracterização e comparação entre idade

- pediátrica e idade adulta. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(3):301-308. doi: 10.5935/2526-5393.20190041.
- 7- Os 10 sinais de Alerta para Imunodeficiência primária no adulto. BRAGID. 2020. Disponível em: <http://www.bragid.org.br>.
 - 8- Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, Romaniouk I, Lougaris V, Cortesi M, Morreale A, Kosaki R, Cardinale F, Ricci S, Domínguez-Garrido E, Montin D, Vincent M, Milani D, Biondi A, Gervasini C, Badolato R. Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):851-860. doi: 10.1007/s10875-020-00808-4.
 - 9- Lougaris V, Facchini E, Baronio M, Lorenzini T, Moratto D, Specchia F, Plebani A. Progressive severe B cell deficiency in pediatric Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Immunol.* 2016;173:181-183. doi: 10.1016/j.clim.2016.10.019.
 - 10- Sorensen RU, Edgar D. Specific antibody deficiencies in clinical practice. *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):801-808. doi: 10.106/j.jaip.2019.01.024.

Apêndice L - Dermatite Alérgica de Contato à Metilisotiazolinona

Allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone

Belluco PES, Azevedo FSM RC. Dermatite alérgica de contato à metilisotiazolinona. Rev Med Saúde Brasília [Internet]. 2020;9(2):156–61. Available from: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/12058>

Resumo

A metilisotiazolinona (MI) é um conservante presente em diversos produtos de cuidados pessoais como cosméticos e produtos de limpeza. A dermatite alérgica de contato por MI surgiu nos anos 80, tendo sua prevalência aumentado intensamente nos últimos anos devido ao seu amplo uso de forma isolada. O relato do caso mostra mulher com eczema crônico de mãos, que não apresentava resolução do quadro apenas com o uso de medicamentos. Assim, somente a realização de um teste de contato com as substâncias adequadas, que incluíam a MI a 0,2%, foi possível se constatar a grave sensibilidade da paciente. Discute-se dados da literatura, ressaltando a necessidade de atualização da bateria padrão brasileira, visando o correto diagnóstico de tão importante patologia.

Descritores: Dermatite alérgica de contato, metilisotiazolinona, teste de contato

Abstract

Methylisothiazolinone (MI) is a preservative present in several personal care products such as cosmetics and cleaning products. Allergic contact dermatitis by MI appeared in the 80's and its prevalence has increased intensely in recent years due to its wide use standalone. The case report shows a woman with chronic hand eczema that did not present resolution of the picture only with the use of medication. Thus, only a patch test with the appropriate substances, which included MI at 0.2%, was possible to verify the patient's severe sensitivity. The report discusses data from

the literature, highlighting the need to update the Brazilian baseline series, aiming at the correct diagnosis of such an important pathology.

Keywords: Allergic contact dermatitis, methylisothiazolinone, patch test.

Introdução

A dermatite alérgica de contato (DAC) é uma patologia de prevalência crescente nos países industrializados. É a causa mais frequente de doença cutânea ocupacional. Frequentemente leva à incapacidade laboral. Além disso, a DAC afeta a qualidade de vida de seus portadores. O prurido, a dor e a exsudação comprometem a vida social, profissional e o repouso. A descoberta do agente responsável pela DAC modifica a evolução e o prognóstico da doença, melhorando a qualidade de vida do indivíduo¹. Este relato de caso tem por objetivo chamar a atenção dos especialistas para a importância crescente da metilisotiazolinona como um dos alérgenos responsáveis pela dermatite alérgica de contato, tendo como manifestação principal o eczema de mãos.

Relato de Caso

Mulher, 37 anos, branca, secretária, procedente de Brasília – Distrito Federal. Há três anos iniciou quadro de eczema grave em mãos, intensamente pruriginoso, entremeados com períodos de acalmia. Em certas situações as fissuras eram dolorosas e acompanhadas de sangramento. A paciente mostrava fâcies de abatimento pela dermatose e era nítido o impacto da patologia na sua qualidade de vida. Refere ter procurado especialista no começo da doença, tendo inclusive feito teste de contato que foi negativo (SIC). Foi tratada com corticosteroides tópicos e emolientes com melhora parcial das lesões durante o tratamento. Notava nítida piora das lesões quando entrava em contato com quaisquer sabonetes, sabões em pó e xampus. Ao exame físico havia a presença de eczema no dorso e palma de ambas as mãos (Fig. 13), sem qualquer outra alteração encontrada na revisão de sistemas.



Figura 1 — Presença de placas eritematosas em ambas as palmas, liquenificadas, descamativas, com fissuras e crostas. Brasília, DF - Brasil, 2020.

Fonte: Belluco, 2020.

Com a hipótese diagnóstica de dermatite alérgica de contato, a mulher foi submetida a teste de contato, sendo utilizada a bateria Latino-Americana, 4 contêsores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda), previamente preparadas com 10 substâncias cada. As 40 substâncias foram manipuladas, seguindo o respectivo “CAS number”, pela IPI ASAC BRASIL, conforme a orientação do *Colégio Ibero Latino Americano de Dermatologia (CILAD)*² e da *Chemotechnique Diagnostics*³.

As leituras foram realizadas após 48 e 96 horas. As reações alérgicas foram graduadas em +, ++ ou +++, de acordo com a intensidade das reações positivas. Após 96 horas, a participante do estudo mostrou reação negativa para a associação de metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) (CAS 55965-84-9), conhecida como Kathon CG® e positiva para metilisotiazolinona (MI) (CAS 2682-20-4) (Fig. 2).



Figura 2 — Visão geral do teste de contato com 96 horas. Nota-se a negatividade do teste para associação MCI/MI (Kathon CG). Brasília, DF - Brasil, 2020.

Fonte: Belluco, 2020.

Na última leitura, apresentava um intenso eritema, com a presença de vesículas coalescentes caracterizando o resultado como reação positiva muito forte a metilisotiazolinona (+++) (Fig. 3).



Figura 3 — Visão específica do teste a MI com placa eritematosa com vesículas coalescentes (+++). Brasília, DF - Brasil, 2020.

Fonte: Belluco, 2020.

O tratamento foi realizado com corticosteroide tópico e a orientação quanto a utilização de produtos alternativos, sem o agente causador da alergia, o que levou ao controle e à regressão do quadro. Foi reforçado a necessidade de que a mulher criasse o hábito de sempre procurar ler os rótulos dos produtos de uso pessoal visando identificar os conservantes presentes.

Discussão

A dermatite alérgica de contato é uma reação de hipersensibilidade retardada do tipo IV-A, em que os linfócitos T fazem resposta específica a uma substância química de baixo peso molecular⁴. A sensibilização vai depender do tipo de substância, da forma e dose da exposição, se associada a outras substâncias que sejam irritantes cutâneos, a alterações da barreira dérmica e a fatores individuais e genéticos. A suspeita diagnóstica deve vir a partir de uma boa história clínica e da localização das lesões de dermatite. O diagnóstico é feito com a realização do teste de contato⁵.

No caso em questão a mulher apresentou um quadro arrastado, com lesões frequentes em mãos e que, apesar do tratamento com corticosteroides e emolientes, tinha somente períodos de redução temporária. As lesões cronicamente eczematizadas e a presença de prurido marcado, associadas principalmente ao uso de produtos como sabonetes, sabão em pó e xampu levou à hipótese diagnóstica de dermatite de contato.

Foi realizado o teste de contato de acordo com as normas estabelecidas pelo *International Contact Dermatitis Research Group*⁶. Com 96 horas da aplicação, o teste foi considerado fortemente positivo (+++) para a substância MI e negativo para as demais. Constatamos relevância do resultado como sendo presente / atual devido à presença desse alérgeno em várias fontes, como xampu, sabonete e sabão em pó utilizados, confirmados pelos produtos trazidos pela própria paciente. A exposição diária aos produtos explicou a manutenção das lesões por tanto tempo.

Da mesma forma que visto nesse relato de caso, a literatura mostra que a DAC a MI se manifesta com eczema crônico ou subagudo principalmente em mãos, devido à exposição diária da pele, principalmente no sexo feminino. A face também é outra área comumente acometida^{7,8}.

A combinação de metilclorotiazolinona e metilisotiazolinona (MCI/MI), numa proporção de 3:1 é conhecida como Kathon CG[®]. No início dos anos 80 passaram a ter aplicação na indústria como conservantes. A partir de então surgiram progressivamente mais e mais relatos de casos de dermatite alérgica de contato à essa associação⁸. Nota-se claramente que o teste da mulher foi negativo para MCI/MI.

Dessa forma, a indústria encontrou a solução percebendo que poderia utilizar a MI de forma isolada como um excelente conservante também, sem os efeitos adversos da associação. O uso individualizado da MI rapidamente se tornou cada vez mais comum. Assim, em 2005, foi autorizado o uso de MI em cosméticos. Infelizmente, o que ocorreu foi um grande aumento na prevalência de alergia a MI, o que levou autores a considerar essa explosão de casos como uma verdadeira epidemia^{8,9e10}. Tanto assim, que em 2013, a MI foi considerada o alérgeno do ano nos Estados Unidos⁹. Então, passaram a ocorrer medidas restritivas ao seu uso indiscriminado. Na Europa, desde 2017, ficou proibido o uso de MI em cosméticos *leave on* (loções, cremes e pomadas) e em 2018, limitado a 15 ppm em cosméticos *rinse off* (xampus, gel de banho e sabonete líquido)¹⁰.

A bateria de teste utilizado na paciente foi a Latino-Americana, uma bateria ampliada com 40 substâncias, através da qual, pode-se diagnosticar o alérgeno responsável pelas lesões da paciente. Essa bateria tem seu uso amplamente difundido pela América Latina, mas ainda não é comercializada no Brasil². Já a bateria padrão brasileira composta de 30 substâncias foi proposta em 1996, não tendo sido mais atualizada. Nela não consta a MI isolada, somente a associação MCI/MI¹¹. Essa associação foi negativa na mulher testada, portanto caso tivesse sido utilizado a bateria padrão brasileira poderia ter havido uma omissão diagnóstica. Acreditamos que esse deva ter sido o motivo do exame que realizou previamente ter sido negativo. Sabe-se que embora o teste com MCI/MI possa detectar presença de alergia de contato apenas ao MI, cerca de 40% delas deixam de ser diagnosticadas, provavelmente devido a sua baixa concentração nesta combinação⁸.

Diante do exposto e pelo aumento da exposição a MI e das manifestações alérgicas associadas à mesma, faz-se necessário acrescentar à bateria nacional a metilisotiazolinona isolada, na concentração de 0,2%, em solução aquosa, conforme

tem sido demonstrado na literatura internacional, a fim de se realizar um diagnóstico correto¹².

Conclusão

Foi apresentado um caso de eczema crônico e intenso com grave sensibilização. Esse caso ressalta a importância de estarmos atentos à importância da MI na dermatite alérgica de contato devido a sua ampla presença nos produtos de uso cotidiano. Ainda se salienta, que a associação MCI/MI no teste de contato, pode não diagnosticar casos de alergia à MI isolada. Diante dessa constatação, faz-se necessário uma atualização da bateria padrão brasileira de teste de contato com a inclusão do MI em solução aquosa a 0,2%.

Referências

- 1- Nixon RL, Allnutt KJ, Diepgen TL. Contact Dermatitis. In: Adkinson NF. Middleton's Allergy Principle and Practice. 9th ed, Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 553-61.
- 2- Consenso "Dermatitis por Contacto". Sociedad Argentina de Dermatologia. Buenos Aires, 2015.
- 3- Chemotechnique MB Diagnostics AB. 2019. Disponível: www.chemotechnique.se.
- 4- Pestana C, Gomes R, Pinheiro V, et al. Main Causes of Occupational Allergic Contact Dermatitis: A Three Year Study in the Center of Portugal. *Acta Med Port.* 2016; 29 (7-8):449-55.
- 5- Zirwas M. Contact Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immuno.* 2019; 56:119-28.
- 6- Rosmaninho I, Moreira A, Silva JPM. Dermatite de contacto: revisão da literatura. *Rev Port Imunoalergologia.* 2016; 24 (4):197-209.
- 7- Gallo R, Signori A, Gervasio S, et al. Methylisothiazolinone contact allergy – are rinse-off cosmetics and household products relevant sources of exposure? *Contact Dermatitis.* 2016; 75(5):319-21.
- 8- Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona4– estamos atentos a essa epidemia? *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(2):139-42.

- 9- Zirwas M, Hamann D, Warshaw EM, et al. Epidemic of isothiazolinone allergy in North America: Prevalence data from the North American Contact Dermatitis Group, 2013 – 2014. *Dermatitis*. 2017; 28(3): 204-09.
- 10- Marrero-Alemán G, Santana PS, Liuti F, et al. The role of cleaning products in epidemic allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2018;29(2):77-80.
- 11- Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. *An Bras Dermatol*. 2000 Mar-Abr;75(2):147-156.
- 12- Latheef F, Wilkison SM. Methylisothiazolinone outbreak in the European Union. *Curr Opin Allergy Immunol*. 2015;15(5):461-6.

Apêndice M - Úlcera de Estase Sem Resposta Ao Tratamento: Possibilidade de Sensibilidade Alérgica ao Clioquinol

Belluco PES, Raeder DFT, Marcelino FC, Pereira CA, Aragão AG, Vaz NBS, Reis CMS

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(Supl 1):S121.

Justificativa

O clioquinol é uma quinolina usada topicamente no tratamento de eczema, úlceras infectadas e infecções fúngicas. Embora seja rara a sensibilização ao clioquinol, ela parece ser mais comum em indivíduos com úlcera de perna. Apresenta-se um caso de dermatite de contato associada ao contato cutâneo direto com clioquinol e persistência da lesão ulcerada que motivou seu uso.

Relato de Caso

Mulher de 69 anos com eczemas recorrentes há 7 meses em pálpebras inferiores e punhos. Apresentava úlcera de estase há 9 anos, sob cuidados da equipe de estomaterapia, em uso regular de medicação tópica contendo associação de betametasona, gentamicina, tolnaftato e clioquinol, mas nos últimos 6 anos já não apresentava cicatrização completa da lesão. Realizado diagnóstico clínico de dermatite de contato, sendo a mulher submetida a *patch test* com bateria latino-americana, com resultado positivo forte (++) para clioquinol na leitura de 96 horas. Após 1 mês da suspensão do clioquinol a mulher evoluiu com melhora dos eczemas e cicatrização quase completa da úlcera de estase.

Discussão

O clioquinol é utilizado como preservativo antisséptico e como droga antibacteriana em diversos medicamentos tópicos. As quinolinas são consideradas alérgenos fracos e geralmente estão associadas em formulações com corticoides que suprimem a resposta inflamatória, sendo subestimada a sensibilidade a esses compostos. Todavia, o clioquinol tem sido um agente cada vez mais utilizado devido

à popularização do uso de pomadas com múltiplas associações. O objetivo deste relato de caso é alertar para o diagnóstico de sensibilidade ao clioquinol não só nos casos em que há surgimento dos eczemas característicos, mas também nos casos em que há piora ou falta de resposta da lesão que motivou seu uso.

Apêndice N - Dermatite de Contato à Madeira: Indicador Importante de Alergia a Perfumes

Belluco PES, Marcelino FC, Reis CMS, Raeder DFT, Medeiros FATM, Azevedo FSM, Ayres AJC

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(Supl 1):S102.

Justificativa

O bálsamo do Peru (BP) é uma resina natural obtida da seiva da árvore *Myroxilon pereirae* e consiste em uma mistura de vários alérgenos cujo principal é o ácido cinâmico. Utilizado como fixador para perfumes em cosméticos, o BP pode apresentar reação cruzada a outros bálsamos, como o de madeira. Objetivamos relatar o caso clínico de um trabalhador de madeira que desenvolveu dermatite de contato alérgica ao BP

Relato de Caso

Homem, 49 anos, há 1 ano com eczema grave em mãos, antebraços, região cervical e colo, acompanhado de prurido intenso. Nos últimos 2 meses apresentou progressão das lesões para tronco e raiz das coxas. Trabalha em madeira onde tem contato direto com madeiras de diversas espécies. Realizado o diagnóstico clínico de dermatite de contato alérgica e o paciente foi submetido a teste de contato com bateria padrão latino-americana, com leituras em D2 (48h) e D4 (96h). O resultado em D4 foi fortemente positivo para BP (++) e fracamente positivo para Perfume Mix I (+).

Discussão

O BP é considerado atualmente um importante marcador de alergia a perfume. O aldeído cinâmico é o principal componente dessa resina e um dos componentes do Perfume Mix I. A literatura mostra que 43% dos indivíduos alérgicos a Perfume Mix e 31% dos alérgicos a BP podem mostrar reação cruzada ao alcatrão

da madeira. No caso descrito, o participante negava uso de perfumes em produtos *leave on*, embora usasse produtos *rinse off* como sabonete e xampu que continham fragrância. Consideramos então a possibilidade de uma dermatite de contato ocupacional a madeiras com sensibilização cruzada importante a perfumes e BP levando a significativas repercussões na qualidade de vida do indivíduo. Em conclusão, acreditamos ser fundamental considerar que os altos índices de reatividade cruzada fazem com que a história de alergia a madeira deva ser observada como um indicador importante de alergia a perfumes.

Apêndice O - Enfim, Uma Boa Notícia...

Belluco PES.

Arq Asma Alerg e Imunol [Internet].2020;4(4):491–3.

Available from: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1151

DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200075>.

Prezado Editor,

Conservantes são aditivos químicos essenciais na manufatura de uma ampla variedade de produtos industriais e comerciais, uma vez que eles previnem o supercrescimento de microrganismos. Por isso, são também chamados de microbicidas¹. Derivados isotiazolinonas são largamente usados como conservantes ou microbicidas em produtos domiciliares e industriais, estando muitos deles contidos em produtos cosméticos. A mistura de metilcloroisotiazolinona (MCI) e metilisotiazolinona (MI), conhecido como Kathon CG[®], composta numa proporção 3:1, causou uma epidemia de dermatite alérgica de contato (DAC) nos anos 80. Mais recentemente, o uso de MI como conservante isolado em concentrações crescentes nos cosméticos tem resultado em dramáticos índices de sensibilização no mundo todo².

Detalhando melhor, os primeiros casos de DAC de produtos industriais contendo MI foram relatados em 2004. Desde 2010-2012 a prevalência de alergias de contato à MI tem aumentado significativamente. A principal razão para isso é que MI é usada como um conservante individual em cosméticos em concentrações de até 100 ppm (0,01%) quando comparado a somente 15 ppm (0,0015%) na mistura MCI/MI. Em 2013, MI foi eleita como 'alérgeno do ano' pela Sociedade Americana de Dermatite de Contato².

O resultado foi o surgimento de uma pandemia de DAC à MI. Dados publicados do Grupo Norte Americano de Dermatite de Contato (NACDG) evidenciaram incremento marcante na prevalência de alergia às isotiazolinonas. Nesse trabalho realizado com 4.860 indivíduos, houve reações positivas à MCI/MI em 6,3% dos participantes, e em 10,7% à MI isolada no período de 2013-2014³. Em 2017, foi publicado estudo multicêntrico prospectivo

conduzido em 11 centros de 8 países europeus. Nesse estudo foi incluída a MI, em solução aquosa à 0,2%. Nesse grande estudo, um total de 205 indivíduos tiveram testes positivos a essa substância entre 3.434 participantes (6,0%)⁴. A Austrália parece ter experimentado a mais alta prevalência de alergia à MI relatada na literatura. Foi observado um pico de positividade de 20,3% dos testes em 2015⁵.

Em consequência de tantas evidências dessa pandemia, o uso da mistura MCI/MI e de MI em cosméticos *leave on* (produtos que permanecem na pele) foi proibido na Europa em 2016 e 2017, respectivamente. Em 2018, a concentração de MI em cosméticos *rinse off* (produtos de enxague) foi reduzida pela Comissão Europeia para o mesmo nível do MCI/MI, 15 ppm (0,0015%). A introdução de medidas legislativas semelhantes mundo afora levou à diminuição da incidência de DAC não ocupacional devido às isotiazolinonas, principalmente de produtos cosméticos. Por outro lado, observou-se aumento de DAC ocupacional em alguns países após a epidemia, devido à ausência de restrições legais ao uso das isotiazolinonas em produtos industriais⁶.

Já é bem sabido que os cosméticos têm sido implicados como a principal fonte de sensibilização e que produtos *leave on* têm sido primariamente implicados, incluindo lenços umedecidos². Além disso, a ocorrência de isotiazolinonas em tintas tem sido recentemente reconfirmada⁷, e detergentes podem causar DAC, também pelas isotiazolinonas, seja via contato direto ou exposição por aerodispersão². Isso ocorreria realmente por mecanismo alérgico e não apenas por irritação primária, como anteriormente se pensava.

Portanto, pelo menos na Europa, a MI pode ser usada em qualquer concentração sem restrição em produtos não cosméticos, tais como agentes de limpeza domésticos ou industriais. Concordamos com a literatura que é importante se estabelecer a concentração máxima permitida desse conservante, haver clara instruções de uso e restringir a venda de produtos em spray (maior risco de aerodispersão) e de detergentes não diluídos que podem ser usados em concentrações muito elevadas⁸. A nosso ver, devido à pandemia dessa alergia, deveria haver a rotulagem em saneantes: “Contém isotiazolinona”.

No Brasil, em 4 de julho de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu lista de substâncias de ação conservante permitidas para formulações de produtos saneantes com suas respectivas concentrações máximas.

Aqui ficou estabelecido que o limite para MI seria de 0,01%⁹. Porém, conforme as disposições nacionais da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, de 2010, é obrigatória apenas a informação do ingrediente ativo (principal ingrediente da formulação) nos rótulos dos produtos; as demais substâncias, como por exemplo, os conservantes, não precisam ser discriminadas¹⁰. Sendo assim, indivíduos alérgicos à MI podem entrar em contato com esse conservante sem terem ciência disso.

Posteriormente a isso, conforme a RDC nº 29, de 1º de julho de 2012, ficou estabelecido que em cosméticos a substância MI poderia estar como ingrediente na concentração máxima de 100 ppm (0,01%) de forma isolada, ou na associação MCI/MI na concentração de até 15 ppm (0,0015%)¹¹. Assim, a prevalência de sensibilização à MI no Brasil poderia ultrapassar as maiores prevalências observadas até o momento na literatura. Isso poderia ser atribuído às altas concentrações desse conservante ainda permitido em cosméticos, bem como em produtos de limpeza e tintas. Portanto, naquele momento, o Brasil em concordância com os outros membros do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL – Argentina, Paraguai e Uruguai), ainda estaria usando concentrações elevadas de MI, independentemente da natureza do cosmético¹².

Nesse cenário, devido à enorme importância do assunto, há 1 ano escrevemos conjuntamente com o Prof. Pedro Giavina-Bianchi, um artigo de revisão nesta revista, visando alertar os especialistas de que estavam frente a uma epidemia de alergia de contato. Naquele momento, o estudo objetivava levantar os dados que demonstrassem a importância da MI na etiologia da dermatite alérgica de contato, assim como mostrar aos especialistas o correto diagnóstico dessa importante alergia¹. Ressaltávamos que a bateria padrão brasileira tinha sido desenvolvida e padronizada pelo Grupo Brasileiro de Dermatite de Contato, com resultados publicados em 2000 (muito antes da epidemia), e que, portanto, não continha o conservante MI isoladamente¹. Posteriormente, passamos a realizar testes conforme preconiza a literatura com MI à 0,2% em veículo aquoso¹³, através da conhecida Bateria Padrão Latino-Americana¹⁴, com resultados marcantes¹⁵.

Finalmente, a ANVISA aprovou na última reunião do MERCOSUL, em outubro de 2020, uma redução na concentração máxima de MI para 15 ppm (0,0015%) também na forma isolada, e apenas em produtos *rinse off*. Sendo assim, ficará

proibido essa substância em produtos *leave on* (incluindo os lenços umedecidos)! Essa alteração já passou pela Consulta Pública e apenas aguarda a finalização do documento completo por parte da Secretaria do MERCOSUL para ser encaminhada à deliberação pela Diretoria do Colegiado da ANVISA, depois publicada e entrar em vigor.

Enfim, uma boa notícia...

Referências

1. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? *Arq Asma Alerg Imunol.* 2019;3(2):139-42.
2. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Feb;33(2):267-76.
3. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014. *Dermatitis.* 2017;28(3):204-9.
4. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis.* 2016;76:272-9.
5. Flury U, Palmer A, Nixon R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. *Contact Dermatitis.* 2018;79(3):189-91.
6. Ozkaya E, Sayar SK, Kobaner GB, Pehlivan G. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A 24-year, single-center, retrospective cohort study from Turkey. *Contact Dermatitis.* 2020:1-10.
7. Thomsen AV, Schwensen JF, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, et al. Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. *Contact Dermatitis.* 2018 Apr;78(4):246-53.
8. Marrero-Alemán G, Santana PS, Liuti F, Hernández N, LópezJiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. *Dermatitis.* 2018;29(2):77-80.

9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 30, de 04 de julho de 2011. Lista de substâncias de ação conservante permitidas para permitidas para formulações de produtos saneantes.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 59, de 17 de dezembro de 2010. Procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes.

11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29, de 01 de junho de 2012. Lista de ação conservante permitida para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

12. Villarinho ALCF, Melo MGM, Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. *Contact Dermatitis*. 2020;82:258-9.

13. Bruze M, Engfeldt M, Goncalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series—on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2013;69:263-70.

14. Consenso “Dermatitis por Contacto”. Sociedad Argentina de Dermatologia. Buenos Aires, 2015.

15. Azevedo FSM, Belluco PES, Reis CMS. Dermatite alérgica de contato à metilisotiazolinona. *Revista de Medicina e Saúde de Brasília*. 2020;9(2):156-61.

Apêndice P – Teste de Contato

13

Teste de contato

- | **Paulo Eduardo Silva Belluco**
Escola Superior de Ciência da Saúde
- | **Bárbara Garcia Sifuentes**
IPEMED - AFYA EDUCACIONAL
- | **Ana Elisa Neves Bastos Ataíde**
IPEMED - AFYA EDUCACIONAL
- | **Rosana Zabulon Feijó Belluco**
Escola Superior de Ciência da Saúde
- | **Carmelia Matos Santiago Reis**
Escola Superior de Ciência da Saúde



■ INTRODUÇÃO

Dermatite de contato é uma reação inflamatória cutânea caracterizada morfologicamente por lesões do tipo eczema, ou seja, eritema, vesículas, exsudação, pápulas, escamas e liquenificação que podem ocorrer isoladas ou em associação (Motta; Aun; Giavina-Bianchi, 2011). Ocorre após contato direto ou indireto com substâncias que são prejudiciais à pele e, em particular, é a principal causa de doença cutânea ocupacional. A dermatite pode ser classificada como alérgica, na qual um mecanismo imunológico está envolvido, ou apenas irritativo, quando não há uma sensibilização.

Dermatite alérgica de contato é uma patologia frequente, sendo uma causa comum de eczema e uma consideração diagnóstica habitual na prática do alergista (Davis; Hylwa; Allen, 2013). Predizer corretamente os alérgenos que causam essa patologia exclusivamente pela história e exploração clínica pode ser complexa, sendo mais provável para alérgenos comuns como o níquel e menos provável para alérgenos raros. Um diagnóstico equivocado e, portanto, com um manejo inapropriado da patologia, leva a uma evolução arrastada e errática, podendo levar a situações incapacitantes, tanto em atividades laborais quanto na vida diária, os quais afetam negativamente a qualidade de vida do paciente e aumentam os gastos com saúde. Por outro lado, há uma tendência generalizada na população para atribuir uma causa alérgica a várias dermatoses produzidas por diferentes mecanismos fisiopatológicos, que podem levar a adotar medidas restritivas desnecessárias. Por essa razão, é necessário fazer um estudo apropriado dessas patologias, para os quais o teste é indispensável (Pinto; Novell; Giménez-Arnau, 2019).

Teste de contato é o procedimento padrão mais importante para identificar hipersensibilidade retardada como causa da dermatite alérgica de contato. Na prática, reproduz a exposição a um alérgeno, criando uma área localizada de dermatite (Nixon; Allnutt; Diepgen, 2020). É um método científico de investigação, com regras definidas internacionalmente e fundamentos bem estabelecidos, que estão sob contínua revisão e atualização. A leitura e interpretação dos resultados dos testes, se positivos ou negativos, são um processo complexo que necessita treinamento e experiência, considerando sua relevância devendo estar associada com a história clínica do paciente (Antila, 2015). De todo modo, o teste de contato influencia positivamente os pacientes com dermatite alérgica de contato, o que é atestado em questionários de qualidade de vida (Ramirez; Chren; Botton, 2017).

■ INDICAÇÃO

A suspeita de dermatite alérgica de contato é o primeiro passo para se fazer o diagnóstico e isso deve ser confirmado pelo teste de contato. Estudos têm mostrado que história e





exame físico isolados não são adequados para avaliar de modo consistente e completo os alérgenos de contato do paciente. Assim, está indicado em qualquer paciente com dermatite aguda ou crônica, pruriginosa, eczematosa ou liquenificada, em que a dermatite alérgica de contato seja suspeitada (Uyesugi; Sheehan, 2019). Além dessa indicação clássica, há outras indicações a serem consideradas (Lazzarini; Duarte; Ferreira, 2013):

- Pacientes com outras condições cutâneas que podem ser agravadas pela dermatite de contato, tais como a dermatite atópica, dermatite seborréica ou de estase, eczema numular, psoríase e disidrose;
- Eczema crônico sem uma etiologia estabelecida;
- Paciente com quadro de dermatite de contato ocupacional;
- Mucosite, caracterizada clinicamente por conjuntivite, estomatite, vulvite, quando processo alérgico é suspeito; (McFadden et al., 2020)
- Rejeição de implantes associado com erupção cutânea localizada ou extensa (McFadden et al., 2020);
- Investigar reações a drogas que se manifestam com lesões cutâneas resultado de um mecanismo de hipersensibilidade tardia, tais como rash maculopapular, DRESS (drug rash eosinofilia systemic symptoms) e erupção fixa a drogas.

Adendo especial deve ser feito para pacientes com dermatite atópica. Estes pacientes estão em alto risco de sensibilização de contato comparado com indivíduos não atópicos, provavelmente devido a seu prejuízo na barreira cutânea e em consequência há o aumento da absorção de químicos aplicados topicamente. Portanto, teste de contato deve ser feito especialmente naqueles que não respondem ao tratamento, inicialmente melhoram e depois exacerbam ou se apresentam com uma mudança do padrão da sua dermatite (Fonacier, 2015).

O teste está contraindicado para indivíduos com dermatite generalizada aguda ou com eczema extenso no dorso até que a dermatite subjacente esteja controlada. Outras contraindicações serão discutidas abaixo (ver orientações ao paciente).

■ METODOLOGIA

O método do teste de contato tem como propósito desencadear, reproduzir uma miniatura da reação eczematosa, aplicando-se alérgenos por meio de oclusão, em pele sã de pacientes com suspeita de dermatite de contato, sendo uma visualização *in vivo* da reação tipo IV (de Gell e Coombs). E desde que seja realizado dentro das normas descritas, segundo o ICDRG (*International Contact Dermatitis Research Group*), será





aceitável como prova de sensibilização alérgica (Antila, 2015; Lachapelle; Bruze; Elsner, 2014; Lachapelle; Maibach, 2020).

■ MATERIAIS

Para realizar esse teste, além dos alérgenos, é necessário ter câmaras em fitas adesivas hipoalergênicas (contensores), canetas dermatográficas e um refrigerador para estocar os alérgenos (Pinto; Novell; Giménez-Arnau, 2019).

Contensores e câmaras - Contensores com câmaras correspondem ao dispositivo onde as substâncias a serem testadas são colocadas. As câmaras são feitas para evitar reações de sensibilização a seu próprio material. Elas existem em alumínio ou plástico (polietileno ou polipropileno). Existem diversos tipos de contensores no mercado mundial, mas o mais difundido e aceito é o Finn Chamber®. Ele consiste de câmaras circulares em alumínio (8 mm), numa fita com adesivo baseado em acrílateo.

Alérgenos comerciais – Mais de 4.000 alérgenos têm sido identificados. No entanto, somente um número limitado deles são comercializados. Há algumas companhias que os produzem. Diferentes baterias de alérgenos são também viáveis dependendo da profissão ou de atividades específicas. As concentrações e veículos usados nas suas formulações têm sido testados para otimizar os resultados do teste, evitando reações irritativas ou ausência de resposta. A vaselina é o veículo mais comumente utilizado, uma vez que é econômica, raramente sensibilizante e permite adequada conservação do alérgeno. No caso de substâncias hidrofílicas, outros veículos tais como água, acetona ou álcool devem ser utilizados. A concentração difere de acordo com as características, especialmente irritativas do alérgeno. Os compostos diferentes são estocados em seringas rotuladas onde está indicado: o nome da substância, concentração, veículo e a data de vencimento. Eles devem permanecer protegidos da luz e num refrigerador na temperatura de 4°C (Pinto; Novell; Giménez-Arnau, 2019).

■ ORIENTAÇÕES AO PACIENTE

Para evitar problemas de interpretação ou leitura, os pacientes devem receber orientações por escrito sobre o antes e sobre o durante o teste. Desse modo, eles são informados sobre a proposta e benefícios do teste de contato, como ele é realizado e sintomas que podem ocorrer, tais como prurido e reações locais severas ou tardias (Johansen *et al.*, 2015).

Assim, antes da aplicação dos testes:

- Evitar a administração de corticoide oral e outros imunossupressores sistêmicos pelo menos nas 3 semanas anteriores ao exame;





- Não aplicar inibidores de calcineurina (tacrolimo ou pimecrolimo) ou corticoides tópicos na área da aplicação dos testes na semana prévia;
- Evitar exposição solar nas 2 semanas prévias, devido a seu efeito anti-inflamatório que pode reduzir a capacidade de responder;
- Embora não haja recomendações atuais para pacientes que estejam grávidas ou amamentando, é prudente não os realizar nesse momento;
- Anti-histamínicos não necessitam ser suspensos, uma vez que não interferem com o teste.

Após a aplicação dos testes:

- A área de aplicação dos testes deve permanecer seca. Sendo assim, o paciente não poderá molhar o dorso até o final do teste. No entanto, há contensores que permitem o banho por ser a prova d'água;
- Evitar esforço físico ou exercícios que causam sudorese excessiva;
- Se o contensor começar a se soltar, ele deverá ser reforçado com fita hipoalergênica.

■ SELEÇÃO DE ALÉRGENO

A seleção de alérgenos depende da clínica do paciente. A história e exame físico providencia pistas sobre potenciais sensibilizantes e deveria guiar a escolha de testes epicutâneos a serem realizados em seu estudo. (Pinto; Novell; Giménez-Arnau, 2019). Infelizmente, isso não é suficiente para se realizar testes de contato somente com sensibilizantes suspeitos, já que é comum alérgenos não suspeitos virem a ser a causa. Um alergista experiente será capaz de corretamente predizer os alérgenos de contato clinicamente relevantes em alguns pacientes, com base na história e aparência clínica da dermatite. Essa previsão é mais provável ser correta para alérgenos comuns, tais como o níquel e menos provável estar correta para alérgenos menos comuns (Johansen *et al.*, 2015).

Por essa razão, todos pacientes com dermatite alérgica de contato devem ser estudados com uma série padrão. De modo recomendável, essa série deve incluir os alérgenos mais comuns no ambiente do paciente, o que difere de acordo com a área geográfica. A bateria padrão largamente utilizada no Brasil foi proposta pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato no ano de 1996, tendo um amplo estudo publicado em 2000. (Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC), 2000) Ela consta de 30 substâncias. Além da padronização dos antígenos testados, a bateria brasileira considera que o posicionamento das substâncias como sendo um fator importante na prevenção de falso-positivos





(Duarte; Lazzarini; Buense, 2002). No entanto, até o presente momento, a mesma não foi reavaliada no sentido de acrescentar novas substâncias, nem de se retirar substâncias cuja prevalência de sensibilização seja suficientemente baixa para não se constar numa bateria dita padrão.

Em 2015, o Colégio Latino-Americano de Dermatologia sugeriu uma bateria revisada e ampliada que pudesse ser adotada por todos os países da América Latina, visando uma uniformização de condutas e práticas relacionadas à dermatite de contato (La Forgia *et al.*, 2015). Essa bateria consta de 40 substâncias:

1. Bicromato de potássio
2. Parafenilenodiamina
3. Thiuran mix
4. Neomicina
5. Cloreto de cobalto
6. Caína mix
7. Sulfato de níquel
8. Clioquinol
9. Colofônio
10. Parabeno mix
11. N-isopropil-N-fenil parafenilenodiamina
12. Lanolina
13. Mercapto mix
14. Resina epóxi
15. Bálsamo do peru
16. Butil fenol p-terciário
17. Mercatoptobenzotiazol
18. Formaldeído
19. Perfume mix I
20. Sesquiterpenelactona mix
21. Quaternium 15
22. Primina
23. Metilisotiazolinona + Metilcloroisotiazolinona
24. Budesonida
25. Pivalato de tixocortol
26. Metildibromoglutaronitrilo
27. Perfume mix II
28. Lyrál





29. Resina toluenosulfonamida
30. Cocamidopropilbetaina
31. Diazolidiniluréia
32. Propilgalato
33. Cloreto de paládio
34. Timerosal
35. Azul disperso mix
36. Dialquiltiouréia mix
37. Metilisotiazolinona
38. Carba mix
39. Butirato de hidrocortisona
40. Imidazolidiniluréia

A bateria padrão tem algumas limitações. Em cada paciente, alérgenos adicionais têm de ser considerados de acordo com sua história pessoal. Portanto, para se melhorar o desempenho do procedimento do teste de contato têm sido proposto baterias adicionais adequadas a exposições ambientais bem definidas (Lachapelle; Maibach, 2020). Assim, já temos disponível em nosso meio, bateria complementar de cosmético, capilar, unha, corticoide, anti-inflamatório, calçado, dental e pediátrica. Desta forma as opções de se fazer novas baterias amplia muito e o alergista terá de adaptar sua escolha a cada paciente de forma individual.

■ PREPARANDO O TESTE

Idealmente, testes deveriam ser preparados no momento que serão colocados, já que preparações antecipadas de alérgenos voláteis podem resultar em resultados falso-negativos. A regra geral é que acrilatos, fragrâncias e alérgenos em veículos aquosos devem ser preenchidos nas câmaras e colocados no paciente imediatamente. Entretanto, alguns alérgenos em vaselina podem ser preparados 24-48 horas antes da aplicação (Fonacier, 2015).

Para uma interpretação adequada do teste é necessário que a dose do alérgeno por área cutânea esteja correta. Pode haver pequenas variações dependendo da câmara usada, mas como regra geral deve ser colocado um cilindro de 5-7 mm do antígeno em cada disco. Ressalta-se a necessidade de se utilizar substâncias geladas, pois facilitam a moldagem do cilindro. Para antígenos líquidos, coloque um papel de filtro (se necessário) e coloque uma gota do líquido, somente o suficiente para completar o disco. Deve ser levado em consideração que quando colocar os testes, a ordem das câmaras será invertida, assim nós devemos colocar o primeiro antígeno na primeira fila a direita.





■ LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA

O local de escolha é a porção superior do dorso que proporciona uma superfície ampla, confortável e pode ser facilmente protegida de exposição ambiental. Além disso, é o local onde as concentrações dos alérgenos comercializados têm sido determinadas (Fonacier; Noor, 2018). Os contensores devem ser aplicados deixando a área central do dorso livre, já que se estiverem aderidos sobre a coluna vertebral eles frequentemente se desprendem. Na eventualidade em que o dorso não puder ser utilizado, a face anterior do antebraço ou a face lateral dos braços são outros locais possíveis.

■ COLOCAÇÃO E REMOÇÃO DOS CONTENSORES

A pele do local na qual os testes serão aplicados deve estar seca, limpa e livre de pêlos. O local de fixação deverá ser higienizado e desengordurado preferencialmente com solução éter/álcool (Licor de Hoffmann®) da melhor forma possível. Áreas pilosas devem ser evitadas devido à baixa adesividade dos contensores. Portanto, se necessário, pêlos podem ser removidos usando lâminas de barbear na direção do crescimento do pêlo.

Os contensores deverão ser fixados pressionando-os uniformemente para assegurar uma boa adesão. No momento da remoção, é aconselhável marcar com caneta dermatográfica os limites de cada contensor, identificando de maneira precisa o local onde o painel estava aderido. Essa medida visa facilitar a leitura posterior.

■ TEMPO PARA LEITURA

Após 48 horas de contato com a pele, os testes deverão ser removidos. Um tempo de 15-30 minutos deve ser dado antes de começar a leitura, para evitar confusão devido ao eritema que causa a retirada das fitas. Na maioria dos casos, duas leituras são realizadas, a primeira em 48 horas (D2) e uma segunda com 96 horas (D4) (Brar, 2021). Essa segunda leitura é fundamental porque uma reação de sensibilização pode ocorrer mais de 72 horas após o contato. Além disso, resultados positivos de leitura feitos com 48 horas após aplicação dos testes podem se tornar negativos dentro de 72-96 horas, significando que há somente irritação local devido a oclusão do teste.

Uma terceira leitura será necessária por volta do 7º dia no caso de suspeita de alguns sensibilizantes que podem causar reações retardadas, tais como certos metais, corticosteroides e antibióticos (Uyesugi; Sheehan, 2019).





■ LEITURA

É o passo mais importante no procedimento do teste de contato. Deve ser realizado pelo médico responsável e interpretado cuidadosamente. Há uma necessidade de um diálogo construtivo entre o especialista e o paciente. Isso necessita tempo, proficiência e perseverança para se atingir o objetivo específico de se traçar a fonte da alergia. (Lachapelle; Maibach, 2020).

O International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) (Tabela I) tem estabelecido critérios de leitura de testes de contato baseado na morfologia que tem sido adotado por múltiplos grupos de trabalho. As características morfológicas típicas de um teste alérgico são o eritema, edema, pápulas e vesículas (ou bolhas). Testes alérgicos de contato são tradicionalmente marcados em termos de intensidade. Uma escala de gradação que varia de 1+ a 3+ é atualmente aceita para classificar essas reações (Lachapelle; Bruze; Elsner, 2014). A reação positiva é usualmente mantida por período de até 2 semanas. Os resultados positivos e sua intensidade devem ser registrados no local apropriado ou no prontuário do paciente.

Tabela I – Critérios de Leitura do ICDRG11

Interpretação	Score	
Negativo	–	Sem reação
Duvidoso	?	Eritema mal definido
Positivo fraco	+	Eritema definido, infiltração e pápula
Positivo forte	++	Eritema, infiltração, pápula e vesícula
Positivo muito forte	+++	Eritema, infiltração, pápula e vesículas coalescentes

■ REAÇÕES FALSO-POSITIVAS

Pode resultar do uso de substâncias irritantes ou mesmo de substâncias alergênicas em concentrações maiores potencialmente irritantes. Estudos científicos estão permanentemente discutindo as concentrações e veículos adequados a cada substância utilizada. Por isso, a importância de se utilizar baterias reconhecidas.

Outra possibilidade seria a síndrome da pele excitada (“angry back syndrome”). Ela é definida como reações falso-positivas adjacentes a intensas reações verdadeiras que induzem inflamação cutânea e irritabilidade. O mecanismo não é completamente conhecido. Deve ser suspeitada em pacientes com mais de 5 reações em proximidade umas das outras. Se suspeitar da síndrome, repetir o teste de contato com separação maior dos alérgenos. (Uyesugi; Sheehan, 2019).





■ REAÇÕES FALSO-NEGATIVAS

Possíveis causas são devido ao antígeno, reatividade cutânea ou metodologia.

Antígeno testado em baixa concentração ou a utilização do veículo errado pode não desencadear uma resposta. A utilização de substâncias padronizadas internacionalmente afasta essa possibilidade.

Exposição solar e uso de imunossuppressores tópicos ou sistêmicos podem inibir resposta positiva. Orientação adequada ao paciente pode evitar esses problemas.

Técnica inadequada, incluindo mal contato do alérgeno com a pele e erros de leitura também são causas de falso-negativos. A participação de um alergista experiente auxilia na redução dessas situações (Ophaug; Schwarzenberger, 2020).

■ INTERPRETAÇÃO

Atualmente, a intensidade da resposta ao teste deve ser considerada para se caracterizar a sensibilidade atual. Assim, testes positivos ++ (positivo forte) e +++ (positivo muito forte) em 96 horas (D4) indicam certamente sensibilização pela substância testada. Por outro lado, respostas de baixa intensidade + (positivo fraco) em 96 horas (D4) podem não ser reproduzidas em outros momentos, dificultando assim para estabelecer sua relevância (Pinto; Novell; Giménez-Arnau, 2019). Por esse motivo a maior causa de erro de interpretação é devido a reações positivas duvidosas (?) ou fracas (+). Em tais casos, é importante considerar o alérgeno, o momento da leitura e a história do paciente para se estabelecer a relevância clínica.

É importante observar a evolução da positividade da reação de cada substância se está progredindo ou regredindo. Assim, se testes são negativos em 48 horas ou fracamente positivos (+), mas aumentam em intensidade em 96 horas (++ ou +++), caracterizando como reações crescentes, são provavelmente alérgicas. Por outro lado, se reações claramente positivas aparecem em 48 horas, mas diminuem de intensidade (+) ou desaparecem nas leituras tardias, sendo caracterizadas como reações decrescentes, são mais consistentes com reações irritativas. (Ophaug; Schwarzenberger, 2020).

■ RELEVÂNCIA

Um teste positivo indica somente sensibilização a um alérgeno, mas não necessariamente que o alérgeno é a causa da patologia que está sendo investigada. (Uyesugi; Sheehan, 2019). Então para se determinar se esse resultado está relacionado a apresentação clínica do paciente, nós devemos analisar qual sua relevância, que é definida por:





- História de exposição à sensibilizante com teste positivo;
- Apresentação clínica que se correlaciona anatomicamente com a área do contato com o alérgeno;
- Melhora ao evitar e nova crise com reexposição.

A relevância pode ser “atual” ou “presente” se está relacionada com a história atual do paciente que o levou a realizar o teste de contato e então é considerada a causa da doença. De outro modo, a relevância é “passada” quando a positividade não está relacionada com a clínica atual, mas pode ser achada história pregressa de tais reações. Portanto, o diagnóstico de dermatite alérgica de contato necessita que um teste positivo seja clinicamente relevante para a dermatite experimentada pelo paciente. Por outro lado, quando frente a um resultado positivo, não acharmos uma relação – devido a ausência de exposição ou discordância anatômica com a dermatose – devemos dizer que a relevância é “desconhecida”. (Pinto; Novell; Giménez-Arnau, 2019).

■ CONSIDERAÇÕES FINAIS

O teste de contato é ferramenta fundamental para o manejo clínico das dermatites de contato. Associado à anamnese e exame físico, fornece dados consistentes para o diagnóstico e manejo correto com a identificação do fator causal.

Em função da dermatite alérgica de contato ser uma patologia frequente e a principal causa de dermatite ocupacional, o procedimento é considerado padrão e indispensável para a condução de tal patologia.

Priorizando a correta indicação, as orientações ao paciente e a padronização técnica de aplicação, o teste de contato passa a ser um dos instrumentos mais eficientes no cotidiano do alergista. Dessa forma, fornece subsídios consistentes para a condução de DAC e evita a adoção de medidas restritivas desnecessárias o que causa um impacto positivo sobre a qualidade de vida do paciente.

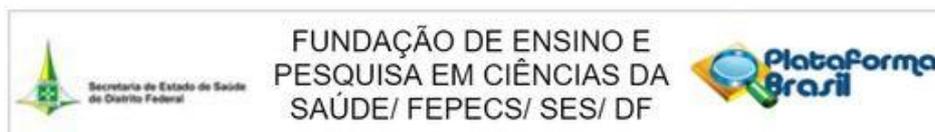
■ REFERÊNCIAS

1. Antila, M. Dermatite de Contato. In: Geller, M; Scheinberg, M. **Diagnóstico e Tratamento das Doenças Imunológicas**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2015. cap. 26, p. 159-166.
2. Brar, KK. A review of contact dermatitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.126, n. 1, p. 32-39, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2020.10.003>.
3. Davis, MD; Hylwa, SA; Allen, EM. Basics of patch testing for allergic contact dermatitis. **Semin Cutan Med Surg**, v. 32, p. 158-168, 2013.



- 
4. Duarte, I; Lazzarini, R; Buense, R. Interference of the position of substances in an epicutaneous patch test battery with the occurrence of false-positive results. **Am J Contact Dermatitis**, v. 13, n. 3, sep 2002.
 5. Fonacier, L. A Practical Guide to Patch Testing. **J Allergy Clin Immunol Pract**, v. 3, n. 5, p. 669-675, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.05.001>.
 6. Fonacier, L; Noor, I. Contact dermatitis and patch testing for the allergist. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 120, n. 6, p. 592-598, jun 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2018.03.003>
 7. Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC). Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. **Anbras Dermatol**, v. 75, n. 2, p. 147-156, mar./abr. 2000.
 8. Johansen, JD et al. Europe an society of contact dermatitis for diagnostic patch testing: recommendations on best practice. **Contact Dermatitis**, v. 73, p. 195-221, 2015.
 9. La Forgia, M et al. **CONSENSO DERMATITIS POR CONTACTO 2015. Sociedad Argentina Dermatología**. Buenos Aires, 2015. <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2019/10/CONSENSO-DERMATITIS-POR-CONTACTO-2015.pdf>.
 10. Lachapelle, JM; Bruze, M; Elsner, PU. **Patch TestingTips: Recommendations from the ICDRG**. 1. ed. Springer, 2014.
 11. Lachapelle, JM; Maibach, HI. Patch Testing Methodology. In: Lachapelle, JM; Maibach, HI. **Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG**. 4. ed. Springer, cap. 3, p. 39-84, 2020.
 12. Lazzarini, R; Duarte, I; Ferreira, AL. Patch tests. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 6, p. 879-888, 2013. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132323>
 13. McFadden, J et al. **Common Contact Allergens: A Practical Guide to Detecting Contact Dermatitis**. 1. ed. John Wiley & Sons, 2020.
 14. Motta, AA; Aun, MV; Giavina-Bianchi, P. Dermatite de contato. **Ver Bras Alerg Imunopatol**, v. 34, n. 3, p.73-82, 2011. http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id
 15. Nixon, RL; Allnut, KJ; Diepgen, TL. Contact dermatitis. In: Burks, AW et al. **Middleton's Allergy: Principles and Practice**. 9. ed. China: Elsevier, 2020. cap. 34, p. 553-561.
 16. Ophaug, S; Schwarzenberger, K. Pitfalls in Patch Testing Minimizing the Risk of avoidable False-Negative Reactions. **Dermatol Clin**, v. 38, p. 293-300, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.det.2020.02.007>
 17. Pinto, CC; Novell, VS; Giménez-Arnau, AM. Practical Advice to Correctly Perform Patch Test. **Curr Treat Options Allergy**, v. 6, n. 1, p. 71-91, 2019. DOI 10.1007/s40521-019-0195-7
 18. Ramirez, F; Chren, MM; Botton, N. A review of the impact of patch testing on quality of life in allergic contact dermatitis. **J Am Acad Dermatol**, v. 76, n. 5, p. 1000-1004, May 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.011>
 19. Uyesugi, BA; Sheehan, MP. Patch Testing Pearls. **Clinic Rev Allerg Immunol**, v. 56, n. 1, p. 110-118, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8715-y>

Anexo A — Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de Teste de Contato Utilizando Bateria Latino-Americana em Indivíduos Atendidos em Hospital Público da Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Pesquisador: PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 22295219.9.0000.5553

Instituição Proponente: CAMARA DOS DEPUTADOS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

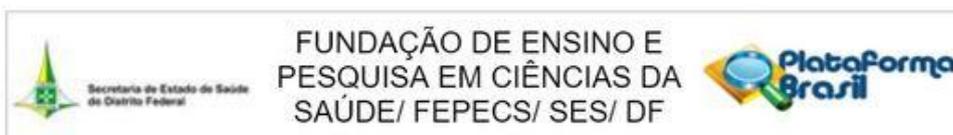
Número do Parecer: 3.711.423

Apresentação do Projeto:

(texto do pesquisador com adaptações do relator)

- Trata-se de Projeto de Pesquisa proposto pelo Dr. Paulo Eduardo Silva Belluco, Especialista em Alergia e Imunologia Clínica, analista legislativo – médico da Câmara dos Deputados e orientado pela Dra. Carmelia Matos Santiago Reis do Hospital Universitário de Brasília HUB- Unb, Universidade de Brasília do Laboratório de Micologia.
- Trata-se de uma pesquisa clínica prospectiva, observacional, transversal e descritiva que será realizada com indivíduos oriundos do serviço público da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (HRAN/SES/DF) no período de dezembro de 2019 a abril de 2020.
- Serão selecionados 100 pacientes com hipóteses diagnósticas de dermatite alérgica de contato ou outros tipos de eczemas crônicos que não melhoram com o tratamento habitual, atendidos nos ambulatórios de Alergia e Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte pertencente à Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (HRAN/SES-DF), no período de dezembro de 2019 a abril de 2020.
- Em 2014, o Colégio Latino-Americano de Dermatologia sugeriu uma bateria revisada e ampliada que pudesse ser adotada por todos os países da América Latina, visando uma uniformização de condutas e práticas relacionadas à dermatite de contato.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

Objetivo da Pesquisa:

(texto do pesquisador)

OBJETIVOS

Geral

- Analisar o perfil atual de alergia de contato aos alérgenos presentes na bateria Latino-Americana em indivíduos atendidos em hospital público da Secretaria de Saúde do Distrito Federal.

Específicos

- Traçar o perfil clínico-epidemiológico dos participantes deste estudo com diagnóstico clínico de dermatite de contato e correlacionar com a positividade do procedimento;
- Investigar a importância da utilização de uma bateria mais abrangente na realização do teste de contato visando eficiência do diagnóstico no participante atendido;
- Demonstrar dados que evidenciem a relevância para um serviço de referência em alergia e dermatologia, de se ter regularmente o teste de contato como uma ferramenta de excelência para a melhor abordagem dos indivíduos atendidos na rede pública do Distrito Federal;
- Avaliar a importância de se testar a metilisotiazolinona na nossa comunidade. Essa substância tem sido identificada com destaque em trabalhos recentes^{16,17};
- Aferir a positividade de testes de contato a metais (como grupo) em nosso meio

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios foram devidamente apresentados conforme as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos da Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde.

(Texto do Pesquisador)

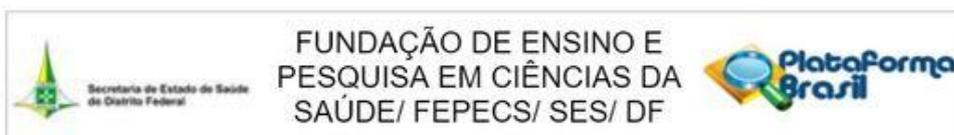
Riscos e Benefícios

Riscos

A confidencialidade e privacidade dos participantes foram preservadas de modo a reduzir a possibilidade de danos à dimensão psíquica, moral e sócio-cultural. Os participantes foram registrados por letras e números no intuito de preservar sua identidade.

O teste de contato é exame complementar in vivo, considerado seguro e de risco reduzido. No

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

entanto, os participantes podem piorar do eczema durante a realização do teste e os testes positivos podem reproduzir o eczema no local com prurido. Esse risco será minimizado pelo adequado tratamento realizado pelo pesquisador.

Benefícios

Do ponto de vista dos participantes, a identificação da etiologia da dermatite de contato, através de um teste diagnóstico, utilizando-se de uma bateria ampla e atualizada, é de notória importância. Dessa forma, o tratamento será direcionado especificamente com melhores resultados.

Do ponto de vista social, a comunidade poderá contar com um teste diagnóstico moderno e abrangente que auxilia na abordagem e tratamento de patologia de alta prevalência.

Aspectos éticos

O trabalho foi elaborado segundo o estabelecido pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e seguirá todas as diretrizes nacionais e internacionais de Boas Práticas de Pesquisa Clínica, principalmente a Declaração de Helsinque e seus documentos subsequentes. O trabalho será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal - CEP FEPECS/SES/DF.

Todos os participantes assinarão o TCLE (APÊNDICE I). Serão explicados todos os procedimentos a serem realizados e o participante poderá se retirar da pesquisa a qualquer momento, assim como lhes serão asseguradas a preservação de sua identidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

(Texto do Pesquisador)

MATERIAL E MÉTODOS

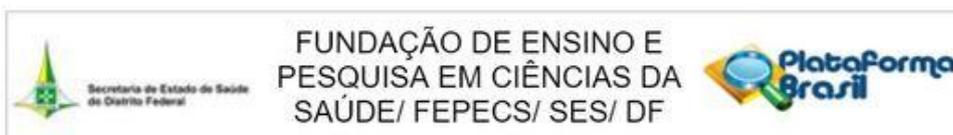
Tipo de estudo

Trata-se de uma pesquisa clínica prospectiva, observacional, transversal e descritiva que será realizada com indivíduos oriundos do serviço público da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (HRAN/SES/DF) no período de dezembro de 2019 a abril de 2020.

Casuística

Serão recrutados indivíduos com hipóteses diagnósticas de dermatite alérgica de contato ou outros tipos de eczemas crônicos que não melhoram com o tratamento habitual, atendidos nos

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

ambulatórios de Alergia e Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte pertencente à Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (HRAN/SES-DF), no período de dezembro de 2019 a abril de 2020.

Seleção dos participantes

Critérios de inclusão

A amostra será selecionada por conveniência do serviço de Alergia e Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte, respeitando-se a capacidade operacional do pesquisador. Serão recrutados cerca de 100 indivíduos.

Critérios de exclusão

Serão excluídos da pesquisa os que não aceitarem os termos do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) - (APÊNDICE I). Ainda serão excluídas outras condições: Uso de imunossupressor sistêmico nas últimas 3 semanas antes do teste; dermatite ativa grave ou generalizada; dermatite na região dorsal; uso de corticosteroide tópico ou inibidor da calcineurina no dorso até 1 semana antes do teste; exposição a irradiação solar até 2 semanas antes do teste; menores de 18 anos; gravidez ou lactação.

Instrumento de Coleta

Marcação do Procedimento

Os participantes atendidos nos ambulatórios de alergia e dermatologia da rede pública da Secretaria de Saúde do Distrito Federal que tiverem a indicação para o teste de contato receberão um termo de orientação ao paciente (APÊNDICE II). Em seguida, marcarão o seu procedimento, com a indicação de comparecerem ao ambulatório de dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte.

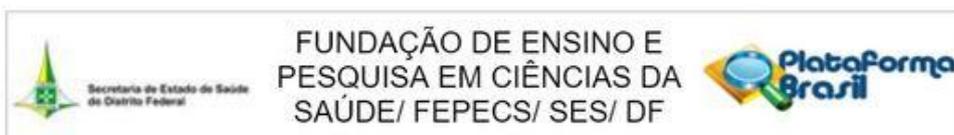
Avaliação Prévia

Os participantes assinarão o TCLE (APÊNDICE I). Em seguida farão avaliação clínico-epidemiológica com o investigador principal de forma centralizada no ambulatório de dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte. Os dados serão armazenados em um banco de dados para análise estatística e sumarização em figuras, tabelas e quadros.

Aplicação do Teste de Contato

Imediatamente após a avaliação prévia os participantes se submeterão a aplicação do teste de

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

contato. Serão 4 contensores - fitas adesivas hipoalergênicas Alergochamber® (Neoflex Biotecnologia Ltda®) - previamente preparados com 10 substâncias cada. As substâncias do teste foram manipuladas, seguindo o seu "CAS number", pela IPI ASAC BRASIL®, conforme orientação do CILAD7e da Chemotechnique18®. O local de fixação (dorso) deverá ser higienizado e desengordurado com solução éter / álcool (Licor de Hoffmann®) e estar seco. Os contensores deverão ser fixados pressionando uniformemente para assegurar uma boa adesão.

Retirada dos Contensores e Primeira Leitura

Após 48 horas do contato com a pele, os contensores deverão ser removidos (D2). No momento da remoção, será realizada a marcação da pele com caneta dermatográfica, para facilitar a leitura posterior. Um tempo de 15 minutos deverá ser permitido antes de começar a leitura para evitar confusão devido ao eritema causado pelo destacamento das placas. Em seguida será realizada a primeira leitura (D2). A leitura seguirá uma classificação de intensidade de acordo com a Tabela II19:

Tabela II Critérios de leitura

Interpretação Escore

Negativo - Sem reação

Duvidoso ? Eritema mal definido

Positivo fraco + Eritema definido, infiltração e pápula

Positivo forte ++ Eritema, infiltração, pápula e vesícula

Positivo muito forte +++ Eritema, infiltração, pápula e vesículas coalescentes

Segunda Leitura

Após 96 horas da aplicação do teste será realizada a segunda leitura (D4) seguindo os mesmos critérios da leitura de 48 horas.

Os resultados obtidos serão armazenados em um banco de dados para análise estatística e sumarização em figuras, tabelas e quadros.

Cópia do resultado (APÊNDICE IV) será entregue ao participante com a indicação de que retorne ao

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

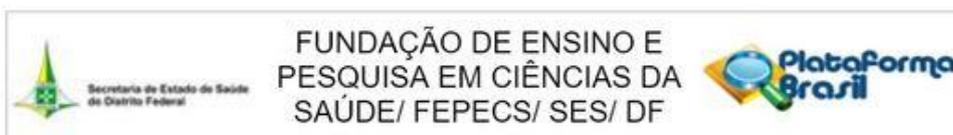
CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

médico assistente.

Análise estatística

A análise descritiva será utilizada para a caracterização dos dados dos participantes, além de uma análise estatística por meio do cálculo da frequência absoluta e relativa dos resultados obtidos. A intensidade da positividade do teste (Tabela II) será correlacionada com as variáveis obtidas na avaliação de dados clínicos e epidemiológicos (APÊNDICE III).

Os dados obtidos serão tabulados em uma planilha no programa Excel® para posterior análise.

Riscos e Benefícios

Riscos

A confidencialidade e privacidade dos participantes foram preservadas de modo a reduzir a possibilidade de danos à dimensão psíquica, moral e sócio-cultural. Os participantes foram registrados por letras e números no intuito de preservar sua identidade.

O teste de contato é exame complementar in vivo, considerado seguro e de risco reduzido. No entanto, os participantes podem piorar do eczema durante a realização do teste e os testes positivos podem reproduzir o eczema no local com prurido. Esse risco será minimizado pelo adequado tratamento realizado pelo pesquisador.

Benefícios

Do ponto de vista dos participantes, a identificação da etiologia da dermatite de contato, através de um teste diagnóstico, utilizando-se de uma bateria ampla e atualizada, é de notória importância. Dessa forma, o tratamento será direcionado especificamente com melhores resultados.

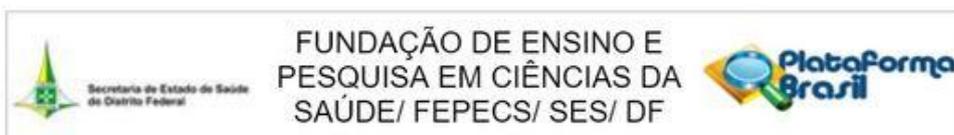
Do ponto de vista social, a comunidade poderá contar com um teste diagnóstico moderno e abrangente que auxilia na abordagem e tratamento de patologia de alta prevalência.

Aspectos éticos

O trabalho foi elaborado segundo o estabelecido pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e seguirá todas as diretrizes nacionais e internacionais de Boas Práticas de Pesquisa Clínica, principalmente a Declaração de Helsinque e seus documentos subsequentes. O trabalho será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal - CEP FEPECS/SES/DF.

Todos os participantes assinarão o TCLE (APÊNDICE I). Serão explicados todos os procedimentos a

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

serem realizados e o participante poderá se retirar da pesquisa a qualquer momento, assim como lhes serão asseguradas a preservação de sua identidade.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados conforme as exigências do PROTOCOLO DE PESQUISA descrito na Norma Operacional 001/2013 CNS/MS.

- Folha de rosto: Apresentada. Documento assinado pelo pesquisador responsável e pelo Diretor do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN.
- Termo de Anuência: Apresentado. Documento assinado pelo pesquisador responsável, pelo Diretor do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN e Chefe da Unidade de Dermatologia do Hospital Regional da Asa Norte – HRAN.
- Curriculum Vitae do(s) pesquisador(es): Apresentados. Currículo do pesquisador responsável e do orientador.
- Cronograma da Pesquisa: Apresentado.
- Planilha de orçamento: Apresentada. Financiamento próprio no valor de R\$ 23.094,15.
- Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE: Apresentado.
- Critérios de Inclusão e Exclusão: Definidos.

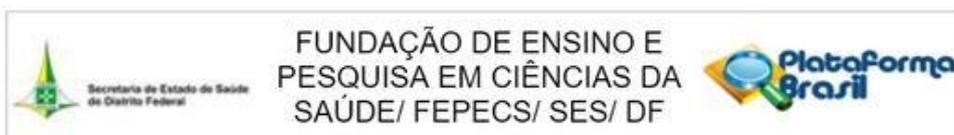
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

APROVADO

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos participantes da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo.

O pesquisador deverá encaminhar relatório parcial e final de acordo com o desenvolvimento do projeto da pesquisa, conforme Resolução CNS/MS nº 466 de 2012.

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE **CEP:** 70.710-904
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)2017-2127 **E-mail:** comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 3.711.423

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1408119.pdf	29/09/2019 21:59:03		Aceito
Outros	Termo_ConcordanciaI.pdf	29/09/2019 21:53:47	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Outros	Termo_ConcordanciaI.pdf	29/09/2019 21:53:08	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Outros	Carta_Encaminhamento_CEP.pdf	22/09/2019 17:38:49	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	22/09/2019 17:30:16	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	22/09/2019 17:27:56	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Detalhado.doc	22/09/2019 17:25:19	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Outros	Termo_Anuencia_Institucional.pdf	19/09/2019 22:35:16	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	19/09/2019 22:23:39	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	19/09/2019 22:21:33	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Outros	CurriculoOrientador.pdf	08/08/2019 22:22:43	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Outros	CurriculoPesquisador.pdf	08/08/2019 22:21:19	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_Compromisso_Pesquisador.jpg	07/08/2019 22:22:50	PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 18 de Novembro de 2019

Assinado por:
Marcondes Siqueira Carneiro
 (Coordenador(a))

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)2017-2127

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Anexo B — Resultado: Teste de Contato Bateria Latino-Americana

Registro: _____

Nº	Substância	Veículo	D2	D4
1	Bicromato de potássio 0,5%	Vaselina		
2	Parafenilenodiamina 1%	Vaselina		
3	Tiuram mix 1%	Vaselina		
4	Sulfato de neomicina 20%	Vaselina		
5	Cloreto de cobalto 1%	Vaselina		
6	Caína mix 10%	Vaselina		
7	Sulfato de níquel 5%	Vaselina		
8	Clioquinol 5%	Vaselina		
9	Colofônio 20%	Vaselina		
10	Parabeno mix 16%	Vaselina		
11	IPPD 0,1%	Vaselina		
12	Álcool de lanolina 30%	Vaselina		
13	Mercapto mix 2%	Vaselina		
14	Resina epóxi de bisfenol A 1%	Vaselina		
15	Bálsamo do Perú 25%	Vaselina		
16	Butil fenol p-terciário 1%	Vaselina		
17	Mercatoptobenzotiazol 2%	Vaselina		
18	Formaldeído 1%	Aquoso		
19	Perfume mix I 7%	Vaselina		
20	Sesquiterpeno lactona mix 0,1%	Vaselina		
21	Quaternium 15 1%	Vaselina		
22	Própolis 10%	Vaselina		
23	Kathon CG 0,01%	Aquoso		
24	Budesonida 0,01%	Vaselina		
25	Acetato de hidrocortisona 1%	Vaselina		
26	Metildibromo glutaronitrilo 0,5%	Vaselina		
27	Perfume mix II 14%	Vaselina		

28	Lyral 5%	Vaselina
29	Resina toluenosulfonamida formaldeído 10%	Vaselina
30	Cocoamidopropil betaína 1%	Aquoso
31	Diazolidinil uréia 2%	Vaselina
32	Galato de propila 1%	Vaselina
33	Tetracloropaladato de sódio 3%	Vaselina
34	Timerosal 0,1%	Vaselina
35	Azul disperso mix 1%	Vaselina
36	Dialquil tiuréia mix 1%	Vaselina
37	Metilisotiazolinona 0,2%	Aquoso
38	Carba mix 3%	Vaselina
39	Butirato de hidrocortisona 1%	Vaselina
40	Imidazolidinil uréia 2%	Vaselina

Legenda:

-	Negativo	
?	Duvidoso	
+	Positivo fraco	Discreto eritema com algumas pápulas
++	Positivo forte	Eritema, pápulas e vesículas
+++	Positivo muito forte	Intenso eritema, pápula e vesículas confluentes

Conclusão: _____

Dr. Paulo Eduardo Silva Belluco
CRM / DF 8157

Anexo C — Certificado de Revisão da Língua Inglesa pelo AJE

Editing Certificate

This document certifies that the manuscript

Accurate diagnosis of contact dermatitis with patch test using an adapted Latin American baseline series

prepared by the authors

Paulo Eduardo Silva Belluco, Pedro Giavina-Bianchi, Maria Rita Carvalho Garbi Novaes, Carmelia Matos Santiago Reis.

was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of the highly qualified native English speaking editors at AJE.

This certificate was issued on **September 18, 2021** and may be verified on the [AJE website](https://www.aje.com) using the verification code **08B6-F249-85C6-AC88-5299**.



Neither the research content nor the authors' intentions were altered in any way during the editing process. Documents receiving this certification should be English-ready for publication; however, the author has the ability to accept or reject our suggestions and changes. To verify the final AJE edited version, please visit our verification page at [aje.com/certificate](https://www.aje.com/certificate). If you have any questions or concerns about this edited document, please contact AJE at support@aje.com.

AJE provides a range of editing, translation, and manuscript services for researchers and publishers around the world. For more information about our company, services, and partner discounts, please visit [aje.com](https://www.aje.com).

Anexo D — Declaração de Aceitação do Artigo pelo Periódico da Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.



MEDICINA

**Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
da Universidade de São Paulo**

eISSN 2176-7262

DECLARAÇÃO

Declaro que o Relato de Caso - **DERMATITE DE CONTATO AGRAVADA POR OUTRA SENSIBILIDADE EM AUTOMEDICAÇÃO**, de autoria de Paulo Eduardo Silva Belluco, Fabíola da Silva Maciel Azevedo, Cejana Rebouças Fernandes de Lima, Rosana Zabulon Feijó Belluco, Carmelia Matos Santiago Reis; foi submetido à Revista Medicina de Ribeirão Preto, e será publicado em 2021.

Ribeirão Preto, 17 de setembro de 2021.

Prof. Dr. Marcelo Riberto
Editor-chefe

Anexo E - Declaração de Aceitação do Artigo pelo Periódico Revista Portuguesa de Imunoalergologia



Nº Contribuinte / VAT: 503639281

Revista Portuguesa de Imunoalergologia

Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica

Sede Social

R. Manuel Rodrigues da Silva, 7 C – escritório 1

1600-503 Lisboa

Tel. 217152426 Fax 217152428

e-mail geral: spaic@spaic.pt

e-mail da RPIA: revportimunoalergologia@gmail.com

Editor

Prof. Doutora Mariana Couto
marianafercouth@gmail.com

Secretário-Geral

Prof. Doutora Diana Silva
disolha@gmail.com

Secretários-Adjuntos

Prof. Doutora Susana Lopes da Silva
susanalopesdasilva@hotmail.com
Dra. Natália Santos
nsantos.alergia@gmail.com

Redatores

Prof. Doutora Alexandra Santos
Dra. Ana Luísa Geraldes
Dra. Alice Coimbra
Dra. Anabela Lopes
Dra. Ana Célia Costa
Dra. Ana Margarida Pereira
Dra. Ana Margarida Romeira
Dr. Carlos Lozoya
Dra. Elza Tomás
Dra. Eva Gomes
Prof. Doutor Frederico Fragateiro
Dra. Graça Loureiro
Dra. Helena Falcão
Dra. Joana Caiado
Dr. João Marques
Dr. José Ferreira
Dr. José Geraldo Dias
Dra. Marta Neto
Dra. Paula Alendouro
Dr. Pedro Silva
Prof. Doutor Pedro Martins
Dr. Rodrigo Rodrigues Alves
Dra. Sara Prates
Dra. Sara Silva

Título: Síndrome de Rubinstein-Taybi associado a imunodeficiência e esofagite eosinofílica: relato de caso

Autores: Paulo Eduardo Silva Belluco, Bárbara Garcia Sifuentes, Rosana Zabulon Feijó Belluco, Carmelia Matos Santiago Reis

Cara colega Paulo Eduardo Silva Belluco,

Venho pela presente, na qualidade de Editor da *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica, certificar que o artigo supracitado foi aceite para publicação, de acordo com as normas da revista.

Agradecendo a sua contribuição para a nossa Revista, creia-me com a mais elevada consideração,

Com os melhores cumprimentos.

Lisboa 23/07/2021

O Editor

Mariana Couto, MD, PhD

Anexo F - Certificação do Trabalho: "Úlcera de Estase sem Resposta ao Tratamento: Possibilidade de Sensibilidade Alérgica ao Clioquinol"



CERTIFICADO



EVENTO ONLINE
XLVII CONGRESSO BRASILEIRO DE
**ALERGIA E
IMUNOLOGIA**
31 DE OUTUBRO A 02 DE NOVEMBRO DE 2020

Certificamos que o trabalho

ÚLCERA DE ESTASE SEM RESPOSTA AO TRATAMENTO: POSSIBILIDADE DE SENSIBILIDADE ALÉRGICA AO CLIOQUINOL

dos autores: DANIELA FARAH TEIXEIRA RAEDER; PAULO EDUARDO DA SILVA BELLUCO; FERNANDA CASARES MARCELINO; CÍNTIA ARAÚJO PEREIRA; AMANDA GIFONI ARAGÃO; NAJLA BRAZ DA SILVA VAZ; CARMÉLIA MATOS SANTIAGO REIS, foi apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, no evento XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia ocorrido de 31 de outubro a 02 de novembro de 2020 na modalidade ONLINE.

02 de novembro de 2020


Dr. Flavio Sano
Presidente ASBAI


Dra. Clarissa Tavares
Presidente do XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia


Dr. Dirceu Solé
Coordenador da Comissão Científica do XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia

Promoção:  ASBAI
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Gerenciamento:  CCM
CONGRESSOS

Anexo G — Certificação e Apresentação do trabalho "Dermatite de Contato a Madeira: Indicador Importante de Alergia a Perfumes"

CERTIFICADO



EVENTO ONLINE
XLVII CONGRESSO BRASILEIRO DE
**ALERGIA E
IMUNOLOGIA**
31 DE OUTUBRO A 02 DE NOVEMBRO DE 2020

Certificamos que o trabalho

DERMATITE DE CONTATO A MADEIRA: INDICADOR IMPORTANTE DE ALERGIA A PERFUMES

dos autores: PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO; FERNANDA CASARES MARCELINO; CARMÉLIA MATOS SANTIAGO REIS; DANIELA FARAH TEIXEIRA RAEDER; FLÁVIA ALICE TIMBURIBA DE MEDEIROS; FABIÓLA DA SILVA MACIEL AZEVEDO; ALEXANDRE JORGE CAVALCANTI AYRES, foi apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, no evento XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia ocorrido de 31 de outubro a 02 de novembro de 2020 na modalidade ONLINE.

02 de novembro de 2020



Dr. Flavio Sano
Presidente ASBAI



Dra. Clarissa Távares
Presidente do XLVII Congresso
Brasileiro de Alergia e Imunologia



Dr. Dirceu Solé
Coordenador da Comissão Certificadora do
XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia

Patrocínio



Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Gerenciamento



CONGRESSOS

CERTIFICADO



EVENTO ONLINE
XLVII CONGRESSO BRASILEIRO DE
**ALERGIA E
IMUNOLOGIA**
31 DE OUTUBRO A 02 DE NOVEMBRO DE 2020

Certificamos que o trabalho

DERMATITE DE CONTATO A MADEIRA: INDICADOR IMPORTANTE DE ALERGIA A PERFUMES

foi apresentado na modalidade Pôster Eletrônico, por PAULO EDUARDO SILVA BELLUCO, no evento XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia ocorrido de 31 de outubro a 02 de novembro de 2020 na modalidade ONLINE.

02 de novembro de 2020



Dr. Flavio Sano
Presidente ASBAI



Dra. Clarissa Távares
Presidente do XLVII Congresso
Brasileiro de Alergia e Imunologia



Dr. Dirceu Solé
Coordenador da Comissão Certificadora do
XLVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunologia

Patrocínio



Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Gerenciamento



CONGRESSOS