Clarice Marie Kobata

Testes de contato em crianças com eczema

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Dermatologia

Orientadora: Profa. Dra. Ida Alzira Gomes Duarte

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kobata, Clarice Marie

Testes de contato em crianças com eczema / Clarice Marie Kobata. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Dermatologia.

Orientadora: Ida Alzira Gomes Duarte.

Descritores: 1.Dermatite atópica 2.Dermatite de contato 3.Testes de contato 4.Criança 5.Pré-escolar

USP/FM/DBD-278/10

Aos meus pais Toshio e Itsuye, sempre com palavras de incentivo e amor.

*Aos meus queridos irmãos, Diva, Lucia, Cristina e Célio, pelo apoio e alegria
de estarmos sempre juntos.*

Ao Luis, pela compreensão e companheirismo.

Agradecimentos

À minha orientadora Prof. Dra. Ida Duarte, pela paciência e dedicação durante este trabalho, que, nos anos de convivência, muito me ensina, contribuindo para meu crescimento científico e pessoal.

Aos colegas da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo, pela oportunidade de poder conviver e trabalhar com todos vocês no meu dia a dia.

Às Dras. Rosana Lazzarini e Roberta Buense Bedrikow pela oportunidade de fazer parte desse grupo e pelo apoio durante todo esse trabalho.

À Dra. Valéria Maria de Souza Framil pela amizade e incentivo.

À Prof. Dra. Mirian Nacagami Sotto, coordenadora do curso de pós-graduação em Dermatologia do Departamento de Dermatologia da Faculdade de Medicina da USP, pelo apoio.

Aos colegas e professores do curso de pós-graduação da Faculdade de Medicina da USP, pela oportunidade de adquirir novos conhecimentos.

Ao Prof. Sidney de Souza Lima, meu primeiro mestre, sua dedicação aos pacientes e aos alunos será sempre um exemplo a seguir.

À Simone L C Silberschmidt pela revisão de português.

Aos pacientes que participaram desse estudo, tornando possível a realização deste trabalho.

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Sumário

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	2
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO DE LITERATURA	7
3.1 Dermatite atópica	7
3.1.1 Epidemiologia	8
3.1.2 Etiopatogenia	9
3.1.2.1 Aspectos Genéticos	9
3.1.2.2 Aspectos Imunológicos	10
3.1.2.3 Células envolvidas na etiopatogenia da DA	12
3.1.2.4 Barreira cutânea	14
3.1.2.5 Aspectos ambientais	18
3.1.2.6 Aspectos psicológicos	19
3.2 Dermatite de contato	20
3.2.1 Epidemiologia	21
3.2.2 Etiopatogenia	21
3.3 Testes de contato	25
3.3.1 Histórico	25
3.3.2 Indicações	26
3.3.3 Técnica	27
3.3.4 Interpretação dos testes de contato	27
3.3.5 Testes de contato em crianças	28
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	37
4.1 Características do grupo estudado	37
4.2 Testes de contato	38
4.3 Comitê de ética	39
4.4 Estudo estatístico	39
5. RESULTADOS	41
6. DISCUSSÃO	49
7. CONCLUSÕES	60
8. ANEXOS	63
9. REFERÊNCIAS	73

Lista de tabelas

- Tabela 1 - Distribuição de 62 pacientes com DA e DC de acordo com os resultados dos testes de contato. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 200941
- Tabela 2 - Distribuição dos pacientes com DA e DC de acordo com a relevância dos testes de contato. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 200943
- Tabela 3 - Distribuição da frequência de testes positivos entre os 62 pacientes com hipótese diagnóstica de eczema submetidos aos testes de contato. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 200944
- Tabela 4 - Distribuição de 76 testes positivos em 62 pacientes com dermatite atópica e dermatite de contato de acordo com a relevância. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 2009.....45
- Tabela 5 - Distribuição dos testes positivos relevantes e não relevantes de acordo com os tipos de eczema. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 200946
- Tabela 6 - Distribuição dos eczemas de acordo com a sua etiologia. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 200947

Resumo

Kobata, CM. *Testes de contato em crianças com eczema* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 79 p.

Introdução: Eczemas são manifestações inflamatórias da pele. Na infância se destacam a dermatite atópica (DA) e a dermatite de contato (DC). Os testes de contato correspondem a um método auxiliar para diferenciar a dermatite de contato por irritante primário (DCIP) da dermatite de contato alérgica (DCA) e definir a etiologia da DCA. Nos pacientes com DA, têm a faculdade de também auxiliar na identificação de substâncias que possam estar contribuindo para a piora do quadro. **Objetivos:** verificar a frequência de testes de contato positivos em crianças com hipóteses diagnósticas de DC e de DA associada ou não à DC; obter os principais sensibilizantes nessa faixa etária e comparar os dados obtidos entre os grupos de pacientes com DC e DA. **Métodos:** Durante o período entre julho de 2007 e agosto de 2009, 62 crianças com idades entre 2 e 12 anos foram submetidas aos testes de contato com a bateria padrão e/ou bateria de cosméticos de testes de contato padronizadas pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato. As leituras foram realizadas em 48 e 96 horas. **Resultados:** Entre os 62 pacientes submetidos aos testes de contato, 38 pacientes apresentaram pelo menos um teste de contato positivo e 24, todos negativos. Entre os 44 pacientes com hipótese diagnóstica inicial de DA, 19 tinham DA associada à DCA. Entre os 18 pacientes com hipótese diagnóstica inicial de DC, 12 apresentavam DCA. No total, foram encontrados 76 testes positivos, sendo 53 (70%) relevantes, e 23 (30%) não relevantes com a história clínica do paciente. Os pacientes com DA apresentaram mais testes positivos não relevantes do que os pacientes com hipótese diagnóstica apenas de DC, e essa diferença foi estatisticamente significativa. ($\chi^2 = 6,55$ e $p = 0,01$). Considerando os testes relevantes com a história clínica, o sulfato de níquel foi o principal sensibilizante com 14 (22,6%) testes positivos, a neomicina foi o segundo sensibilizante mais comum com sete testes positivos (11,3%), e a terceira substância mais comum foi o cloreto de cobalto com quatro (6,4%) testes positivos. Testes não relevantes foram encontrados em 30% do total de substâncias com testes positivos. O timerosol foi positivo em 11 casos, porém em oito pacientes com DA não foram relevantes com a história clínica. **Conclusões:** Pacientes na faixa etária entre 2 e 12 anos com DA e DC apresentaram testes de contato positivos, e não houve diferenças quanto à frequência dos testes positivos entre esses dois grupos. Os principais sensibilizantes relevantes com a história clínica foram o sulfato de níquel, a neomicina e o cloreto de cobalto, o que está de acordo com vários estudos na literatura. Pacientes com DA apresentaram mais testes falso-positivos que os pacientes com DC, possivelmente por um defeito da barreira cutânea dos pacientes com DA, e maior exposição precoce aos medicamentos tópicos ou emolientes para o controle da DA. Teste de contato em crianças pode ser considerado importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico dos eczemas, identificando o agente causador da DC ou de piora nos casos de DA, e deve ser levado em conta em todos esses pacientes.

Descritores: 1. DERMATITE ATÓPICA 2. DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA 3. TESTES DE CONTATO 4. CRIANÇAS 5. PRÉ-ESCOLARES

Summary

Kobata CM. *Patch tests in children with eczema* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 79 p.

Introduction: Eczema is a cutaneous inflammatory manifestation in some dermatosis. In children, we highlight atopic dermatitis (AD) and contact dermatitis (CD). Patch tests help to differentiate irritative contact dermatitis (ICD) from allergic contact dermatitis (ACD), and define the etiology of allergic contact dermatitis. In patients with AD, it may also help to identify substances that may contribute to the worsening of this dermatosis. **Objectives:** To determine the frequency of positive patch tests in children with diagnosis of CD and AD with or without CD; to detect the main sensitizers in this group and compare the results between the groups of patients with CD and AD. **Methods:** From July 2007 to August 2009, 62 children aged between 2 to 12 years old were patch tested with the Brazilian standard battery of patch tests and cosmetic series. The readings were taken at 48 and 96 hours. **Results:** Thirty-eight patients had at least one positive patch test reactions and 24, all negative. Among the 44 patients with initial diagnosis of AD, 19 were associated with ACD. Among the 18 patients with initial diagnosis of CD, 12 had ACD. In total, there were 76 positive tests, 53 (70%) relevant, and 23 (30%) not relevant to the patient's clinical history. Patients with AD showed more positive tests not relevant than patients with diagnosis of CD only, and this difference was statistically significant. ($X^2 = 6.55$ and $p = 0.01$). Considering the relevant tests, nickel sulphate was the main allergen with 14 (22.6%) positive tests, neomycin was the second with seven positive tests (11.3%), and the third substance was cobalt chloride with four (6.4%) positive tests. Tests not relevant were found in 30% of the total of the positive tests. Thimerosal was positive in 11 cases, but in eight patients with AD were not relevant to the clinical history. **Conclusions** Patients aged between 2 to 12 years old with AD and CD had positive tests, and there were no differences in the frequency of positive tests between these two groups. The main sensitizers, relevant to the clinical history were nickel sulfate, neomycin and cobalt chloride. This result is consistent with several studies in the literature. Patients with AD showed more false-positive tests than patients with CD, possibly due to a defective skin barrier of AD patients, and earlier exposure to topical emollients and treatments for the control of AD. Patch test in children can be considered an important tool for the diagnosis of eczema, identifying the causative agent of CD or worsening cases of AD, and should be performed in all these patients. The correct interpretation of the patch tests is essential to evaluate the association of ACD in patients with AD and to identify the causative agent of the ACD.

Descriptors: 1. ATOPIC DERMATITIS 2. CONTACT DERMATITIS
3. PATCH TESTS 4. CHILD 5. PRE SCHOOL

1. INTRODUÇÃO

Os eczemas são manifestações inflamatórias da pele presentes tanto nos adultos como nas crianças. A dermatite de contato (DC) e a dermatite atópica (DA) destacam-se como doenças eczematosas na infância.

A DC é induzida pela exposição repetida da pele a substâncias que agem como alérgenos ou irritantes. É classificada em dermatite de contato alérgica (DCA), caracterizada pela reação de hipersensibilidade do tipo IV; dermatite de contato por irritante primário (DCIP), quando substâncias causam inflamação na pele pela ação irritativa ou friccional; e dermatite de contato fototóxica ou fotoalérgica, em que a substância causadora da dermatite é modificada pela ação dos raios ultravioleta para se tornar irritativa ou alergênica (Duarte, 2005b).

A DA ou eczema constitucional caracteriza-se pela cronicidade das lesões cutâneas, com surtos de eczema e períodos de crises e de acalmia. Pode estar associada à asma e/ou rinite alérgica (Sampaio, 2007). Em crianças, a DA inicia-se nos primeiros meses de vida e a maioria dos pacientes apresenta o início da doença até os cinco anos de idade (Eichenfield, 2003).

A história clínica e o exame dermatológico são os principais recursos para o diagnóstico de DA e de DC.

Apesar da história clínica, antecedentes pessoais e/ou familiares de atopia, e a localização do quadro eczematoso auxiliarem no diagnóstico

diferencial entre essas dermatoses, por vezes não são suficientes para elucidação da etiologia do eczema.

Os testes de contato correspondem a um método auxiliar para diferenciar a DCA da DCIP e definir a etiologia da dermatite de contato alérgica. Nos pacientes com DA, têm também a faculdade de auxiliar na identificação de substâncias que possam estar contribuindo para a piora do quadro. Pacientes atópicos podem apresentar DC por medicamentos tópicos indicados para o tratamento da sua doença.

A presença de um teste positivo, relevante com a história clínica do paciente, demonstra que o contato com materiais que apresentam a substância sensibilizante induz ao quadro eczematoso.

Na prática diária do dermatologista, é comum observar pacientes com eczema crônico recidivante com hipóteses diagnósticas de DC, DA ou DA associada a DC.

Este trabalho foi realizado com o objetivo de avaliar os resultados dos testes de contato nos pacientes pediátricos.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

1. Verificar a frequência de testes de contato positivos em crianças com eczema crônico, com hipóteses de DC e de DA associada ou não à DC.
2. Obter os principais sensibilizantes nessa faixa etária.
3. Comparar os dados obtidos entre os grupos de pacientes com DC e aqueles com DA.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Dermatite atópica

A DA é uma doença inflamatória, pruriginosa, de evolução crônica e recidivante. A sua etiologia é multifatorial, ou seja, fatores genéticos, imunológicos e ambientais estão relacionados à sua origem. Frequentemente está associada à alergia respiratória pessoal ou familiar. O início da DA ocorre principalmente no primeiro ano de vida, podendo se estender até a fase adulta (Cestari e Pires 2005; Leung et al., 2008).

Clinicamente é caracterizada por lesões eczematosas, com predileção por face e superfícies extensoras nos lactentes, e regiões flexurais nos adultos e crianças maiores. As lesões de pele variam do eczema agudo, exsudativo, até o subagudo ou crônico. O prurido é sintoma que sempre acompanha o quadro.

Atualmente classifica-se a DA em:

- mista: quando apresenta quadro respiratório associado;
- pura: quando não há doença respiratória associada, sendo esse subtipo subdividido em 2 grupos:
 - extrínseco: pacientes que apresentam respostas específicas de imunoglobulina E (IgE) e reatividade aos alérgenos inalantes ou alimentares, correspondendo a cerca de 70% da DA pura;

- intrínseco: pacientes com níveis de IgE normais e que não apresentam sensibilização específica, correspondendo a 20 a 40% dos portadores de DA pura (Pires e Cestari, 2005; Leung et al., 2008).

3.1.1. Epidemiologia

Estudos das últimas décadas estimam a prevalência de DA entre 10% e 20% em crianças escolares dos EUA, da Europa, Austrália e algumas regiões da Ásia e América do Sul (Kang et al., 2003; Leung e Soter, 2001).

Os dados de literatura sobre a prevalência de DA originam-se de crianças escolares jovens e, embora não existam dados sobre a doença na infância, sabe-se que 90% dos casos de DA tem início antes dos cinco anos de idade (Eichenfield, 2003).

No censo realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (2006), a DA ocupou o 2º lugar em prevalência em pacientes até 14 anos de idade e 11º lugar na população geral, mostrando que é uma dermatose comum.

A prevalência da DA vem aumentando nos últimos 30 anos. Estudos geográficos regionais sobre a ocorrência da DA sugerem que o clima e o grau de urbanização podem ser fatores ambientais colaboradores para o desencadeamento da doença, justificando assim o aumento da prevalência nos últimos anos.

Quanto às características de sexo e distribuição da cor da pele, parece haver um discreto predomínio do sexo feminino, e não existem diferenças em relação à distribuição de raças (Williams, 2000).

3.1.2. Etiopatogenia

A DA decorre da interação entre fatores genéticos, imunológicos e de alterações da barreira cutânea. Aspectos ambientais e psicológicos também estão envolvidos na sua patogênese.

3.1.2.1. Aspectos Genéticos

Existem mais de 20 genes relacionados ao desenvolvimento de doenças alérgicas (Leung e Soter, 2001). O mecanismo de transmissão genética é indeterminado.

Os genes do cromossomo 5q31-33 codificam citocinas expressadas por células Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 e GM-CSF) que estão relacionadas aos níveis séricos elevados de IgE. O cromossomo 3q21 está relacionado com genes que codificam moléculas coestimulatórias CD80 e 86, implicando a ativação de células T no processo inflamatório da DA (Leung et al., 2004).

Mutações do gene que codifica a filagrina (1q21) estão relacionadas às alterações da barreira cutânea na DA. A filagrina é uma das proteínas responsáveis para a manutenção da barreira cutânea. As mutações da filagrina encontradas até agora representam entre 14 e 56% dos pacientes europeus com DA dependendo do desenho do estudo e das mutações testadas (Irvine, 2007). Isso indica que existem outros fatores que podem desempenhar um papel na patogênese da DA (Cork et al, 2009).

3.1.2.2. Aspectos Imunológicos

A DA se caracteriza pela ativação de linfócitos T principalmente a partir de estímulos antigênicos que penetram através da pele.

O padrão de expressão das citocinas desempenha papel importante na modulação da inflamação da pele. Existe um padrão bifásico de expressão das citocinas na DA (Leung e Soter, 2001; Cooper e Stevens, 2001), abaixo descrito:

Os pacientes com DA apresentam aumento de linfócitos T CLA+CCR4+ na fase aguda da doença. Nesta etapa, citocinas como o TNF- α e IL-1 liberadas pelos queratinócitos, mastócitos e células dendríticas, após o estímulo antigênico, se ligam aos receptores do endotélio vascular, induzindo a expressão de moléculas de adesão das células do endotélio vascular. Os linfócitos T CLA+ interagem com esses receptores, iniciando a ativação e adesão das células inflamatórias do endotélio, seguido por extravasamento em direção à pele. Na pele com lesão aguda encontram-se linfócitos T de memória CCR4+ e proteínas de citocinas Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) (Leung et al, 2004) (Figura 1).

Figura 1 – Aspectos imunológicos da fase aguda da DA.
Fonte adaptada: Leung et al., 2004.

Na fase tardia da DA coexiste a hipersensibilidade celular (Leung e Soter, 2001; Cooper e Stevens, 2001; Leung et al., 2004). A resposta inflamatória crônica é dominada pela resposta Th1.

Lesões de pele de DA crônica têm grande número de células que expressam IL-5, GM-CSF, IL-12 e IFN- γ . Acredita-se que a mudança do padrão Th2 para Th1 seja iniciada pela produção local de IL-12 dos infiltrados de eosinófilos e células dendríticas e produção de IFN- γ pelas células T (Leung et al., 2004) (Figura 2).

A IgE pode contribuir para o infiltrado inflamatório na DA por diversos mecanismos: apresentação dos alérgenos pela ligação IgE- células de

Langerhans, ativação induzida pelos alérgenos de macrófagos ligados ao IgE, e autorreatividade IgE às proteínas humanas (Leung e Soter, 2001).

Figura 2 – Aspectos imunológicos da fase crônica da DA.
Fonte adaptada: Leung et al., 2004.

3.1.2.3. Células envolvidas na etiopatogenia da DA

A. Células dendríticas: células de Langerhans e outras células dendríticas apresentadoras de antígenos têm papel importante na geração e regulação das respostas imunes da DA.

Essas células dendríticas podem captar alérgenos ambientais através de IgE específicas, que estão fixadas aos seus receptores, e apresentá-los

às células T. Dessa forma, contribuem para o início do processo inflamatório da DA.

Além disso, o aumento da atividade das células dendríticas, na pele lesada, facilita o início das reações das células T com antígenos microbianos externos (bactéria, fungos), bem como a reação das células T aos superantígenos e autopeptídeos (Kang K et al., 2003).

B. Mastócitos e monócitos: monócitos de pacientes com DA expressam FcεRI (receptores de alta afinidade por IgE). Além disso, os pacientes apresentam aumento da atividade do cAMP-fosfodiesterase, que resulta na redução de AMPcíclico intracelular. Isso se correlaciona com o aumento da secreção de prostaglandina E₂(PGE₂) pelos monócitos, que inibe a resposta Th1 e acentua a secreção de IL-4 pelas células Th2 (Novak et al., 2003).

C. Eosinófilos: Existe aumento de eosinófilos circulantes e proteínas granulares dos eosinófilos na circulação dos pacientes na fase aguda da DA (Leiferman, 2001), e aumento de citocinas, como a IL-5 e a eotaxina, que vão atrair eosinófilos para a pele (Novak et al., 2003). Esse aumento de eosinófilos e de suas proteínas relaciona-se com a gravidade da doença e com antecedentes de alergia respiratória.

D. Queratinócitos: contribuem ativamente para a patogênese da DA, principalmente pela produção de diversas citocinas e quimiocinas. Os danos

da função de barreira cutânea implicam uma irritação exagerada da epiderme com a subsequente ativação dos queratinócitos e células de Langerhans, que liberam citocinas primárias (IL-1 e TNF- α) capazes de atrair linfócitos T CLA+ para a pele (Kang K et al., 2003).

3.1.2.4. Barreira cutânea

A barreira cutânea da pele corresponde à região do estrato córneo da epiderme (Cork et al., 2009). O estrato córneo é a camada mais externa da pele humana, uma estrutura metabolicamente ativa e que interage com as camadas epidérmicas subjacentes (Addor e Aoki, 2010). Sua estrutura é formada por corneócitos e lipídeos intercelulares. Elias (1999) descreveu pela primeira vez o estrato córneo como uma parede de tijolos, em que os corneócitos seriam os tijolos e o cimento a lamela lipídica.

Corneócitos são células achatadas e representam o estágio final de diferenciação dos queratinócitos da camada granulosa. Nessa fase, os queratinócitos perdem as organelas celulares e núcleos, são encobertos por fibras de queratina e estabilizados por proteínas e lipídeos covalentes (“envelope cornificado”) (Lavker e Matoltsy, 1970¹ citado por Cork et al., 2009). O “envelope cornificado” é composto principalmente por proteínas estruturais, loricrina, involucrina, filagrina e pequenas proteínas ricas em prolinas, que estão ligadas entre si pela ação das transglutamases (Cork et al., 2009).

¹ Lavker RM, Matoltsy AG. Formation of horny cells: the fate of organelles and differentiation products in ruminal epithelium. *J Cell Biol.* 1970; 44:501-12.

Durante a formação dos corneócitos, as células da camada granulosa liberam o conteúdo dos grânulos lamelares no espaço extracelular para formação da matriz lamelar lipídica (Lavker RL, 1976² citado por Cork et al., 2009).

A matriz lamelar lipídica é uma substância cristalina composta por ceramidas, ácidos graxos e ésteres de colesterol. Os três componentes são importantes para a integridade da pele. Entretanto, acredita-se que as ceramidas tenham o papel principal na formação do sistema de camadas bilamelares. As propriedades de barreira cutânea dependem da integridade da lamela lipídica (Cestari e Pires, 2005).

Acredita-se também que, além das alterações imunológicas, a permeabilidade da barreira epidérmica está alterada na DA. O defeito da barreira cutânea está associado à redução dos níveis de ceramidas e da produção de profilagrina, com maior perda de água transepidérmica (TEWL) e maior predisposição a agressões, que são gatilhos para a inflamação (Addor e Aoki, 2009). As alterações de barreira são observadas não somente na pele acometida, mas também na pele normal desses pacientes.

O estrato córneo mantém em níveis mínimos a TEWL do organismo para o ambiente. O equilíbrio entre o conteúdo de água do estrato córneo e de lipídeos da superfície cutânea é essencial para a manutenção da aparência e das funções da pele. Se esse equilíbrio é rompido, ocorre o aparecimento da pele xerósica.

² Lavker RM. Membrane coating granules: the fate of the discharged lamellae. *J Ultrastruct Res* 1976; 55:79-86.

Estudos destacam o crescente interesse pelo impacto da barreira cutânea na evolução da DA, com crescentes evidências de suas anormalidades.

Alterações em pelo menos três grupos de genes que codificam proteínas estruturais, proteases epidérmicas e inibidores de proteases predisõem a um defeito na barreira epidérmica e aumentam o risco de se desenvolver DA (Cork et al.,2009).

Metabolismo dos fosfolipídeos na epiderme

Os ácidos graxos essenciais são formados principalmente por fosfolipídeos da membrana e têm função na coesão da camada córnea. A pele do atópico tem deficiência da enzima delta-6-desaturase, que participa da síntese de ácidos graxos, determinando diminuição dos ácidos linolênico e gama-linolênico, o que em parte é responsável pela xerose.

Os ácidos graxos também atuam como precursores das prostaglandinas e dos leucotrienos, substâncias importantes nos fenômenos inflamatórios e imunológicos da DA (Cestari e Pires, 2005).

Metabolismo dos esfingolipídeos na epiderme

As ceramidas são derivadas da esfingomielina e glicosilceramida, que são os maiores componentes dos grânulos lamelares, e têm a função de barreira e de retenção de água na pele. Os níveis de ceramidas no estrato córneo são regulados pelo equilíbrio entre as enzimas geradoras das ceramidas (esfingomielinase e beta-glicocerebrosidase) e a enzima que as

degrada (ceramidase). A atividade da hidrólise da esfingomielina na pele dos pacientes com DA é muito maior do que nos pacientes com a pele normal. Existe uma outra enzima, a *esfingomielina deacilase like*, que parece ter grande atividade na pele dos atópicos, competindo com a esfingomielinase pela esfingomielina. Essa enzima leva à formação de esfingosilfosforilcolina.

Vários estudos demonstraram que as alterações do estrato córneo da DA resultam principalmente da deficiência de ceramidas. Isso pode explicar, pelo menos em parte, as alterações de função de barreira na DA, que levam à xerose cutânea e maior vulnerabilidade à penetração de substâncias irritantes e/ou alérgenos (Cestari e Pires, 2005; Cork et al., 2009).

Filagrina

A profilagrina é um grande polipeptídeo fosforilado complexo e o principal constituinte dos grânulos de queratohialina na camada granulosa. Durante o processo de formação do envelope corneificado, a profilagrina é desfosforilada e ligada proteoliticamente por protease sérica para liberar a filagrina funcional (O'Regan GM, et al., 2008).

A filagrina é uma proteína estrutural do estrato córneo e desempenha papel chave na função de barreira. Dependendo de mutações particulares e do estado de homo ou heterozigose, a perda da filagrina leva a vários níveis de disqueratinização e quebra da barreira com aumento da perda de água e entrada de alérgenos (Brown e Irvine, 2008).

Durante o processo de diferenciação celular da epiderme, a filagrina consolida os filamentos de queratina em feixes densos na camada granular

do estrato córneo e é crucial para o desenvolvimento do envelope corneificado para construir e manter a função de barreira mais alta da pele.

A filagrina é degradada em pequenos peptídeos e então a aminoácidos livres. Esses aminoácidos livres são catabolizados em constituintes do fator de hidratação natural (NMF), como ácido láctico, ácido carboxílico pirrolidônico sódico, ácido urocânico e ureia. O NMF é essencial para a retenção de água nos corneócitos e resulta em hidratação e turgor da pele (Cork et al, 2009).

Recentemente foi demonstrado que duas mutações “*loss-of-function*” do gene da filagrina associada à ictiose vulgar são fortes fatores predisponentes para a DA. A associação das mutações da filagrina com a DA corrobora a ideia de que essas mutações estão relacionadas ao defeito da barreira cutânea e, portanto, representam importante fator determinante na patogênese da DA (Weidinger et al., 2006).

Sua associação com DA enfatiza a importância da disfunção de barreira na patogênese do eczema.

3.1.2.5. Aspectos ambientais

Vários fatores podem desencadear a DA, como alimentos, aeroalergenos, infecções e irritantes na pele.

O papel do *Staphylococcus aureus* na patogênese da DA é importante, pois muitos pacientes são colonizados por essa bactéria, que secreta toxinas potentes, podendo desencadear inflamação na pele. Mais de

90% dos pacientes com DA possuem *S. aureus* na pele, enquanto somente 5% da população normal sem DA está colonizada por essa bactéria. Uma das explicações para que o *S. aureus* exacerbe e mantenha a inflamação na pele do atópico é a secreção de superantígenos que estimulam a ativação massiva de células T e macrófagos.

Além das bactérias, fungos podem contribuir para a piora do eczema atópico. Foi demonstrado que infecções por dermatófitos ocorrem mais em pacientes atópicos, e que a recorrência dessas infecções coincide com a piora da DA. Anticorpos IgE contra *Malassezia furfur* já foram encontrados em estudos realizados com pacientes atópicos (Leung, 2001).

3.1.2.6. Aspectos psicológicos

Um dos fatores de piora da DA é o estresse emocional, mas o mecanismo exato da interação da pele com os sistemas imune e nervoso não é bem esclarecido. Acredita-se que esse fenômeno possa ser mediado por neuropeptídeos, que podem ser encontrados na circulação, nas fibras nervosas epidérmicas e relacionados às células de Langerhans.

Na DA, esses neuropeptídeos podem regular a produção de citocinas que resultam na diminuição da imunidade dos pacientes, além de contribuir para o desencadeamento do processo inflamatório. Além disso, as anormalidades desses neurotransmissores podem de alguma forma explicar o prurido na DA (Novak et al., 2003).

3.2. Dermatite de contato

DC é uma doença inflamatória da pele induzida por exposição repetida aos agentes do meio ambiente. A capacidade do indivíduo em desenvolver a DC está relacionada à interação de fatores genéticos e imunológicos, e da sua exposição às substâncias irritantes ou sensibilizantes.

Embora clinicamente semelhantes, a dermatite de contato por irritante primário (DCIP) e a DCA podem ser diferenciadas através da sua fisiopatologia. A DCIP é uma dermatose inflamatória não específica que ocorre quando a substância em contato com a pele, através de mecanismos irritativos e/ou friccionais, é capaz de provocar um dano tecidual, levando à liberação de substâncias responsáveis pela reação inflamatória e ativação do sistema imune inato. A DCA corresponde a uma reação de hipersensibilidade tipo tardia com a inflamação da pele mediada por células T hapteno específicas.

A maioria dos casos de DC se apresenta como dermatose eczematosa. As principais localizações da DC correspondem às áreas de maior contato da pele com substâncias alergênicas ou irritantes advindas do meio ambiente. O diagnóstico é feito através da história clínica, quadro clínico e dos testes de contato. Os testes de contato auxiliam na diferenciação entre DCIP e DCA, e também na identificação dos possíveis agentes etiológicos da DCA.

3.2.1. Epidemiologia

DC pode afetar indivíduos de todas as raças, ambos os sexos, qualquer faixa etária, e em todas as posições sociais e profissionais. Diferenças entre os sexos podem ser observadas, mas são geralmente baseadas nos padrões de exposição, como a alergia ao níquel, mais frequente nas mulheres, provavelmente por sua maior exposição às bijouterias. Alérgenos também podem variar de acordo com os hábitos, costumes e produtos presentes em diferentes países (Mowad e Marks, 2003).

DCIP é responsável por cerca de 70% a 80% de todas as formas de DC (Mark, 2006), e, nas crianças é a forma mais comum de DC (Weston, 1997).

No censo realizado pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) (2006), a DC ocupou o 9º lugar em prevalência em pacientes até 14 anos de idade e 5º lugar na população geral, mostrando que é dermatose comum.

3.2.2. Etiopatogenia

Tanto a DCIP como a DCA implicam comprometimento imunológico.

Qualquer substância química pode ser responsável por induzir DCIP. Por outro lado, somente as substâncias químicas que agem como haptenos é que podem desencadear a DCA.

Imunologicamente, a diferença entre DCA e DCIP pode ser baseada na presença ou não de células T efectoras antígeno específicas nas lesões de eczema.

De acordo com sua etiopatogenia, a DC pode ser classificada em 4 grupos (Cohen e Jacob, 2008):

- Dermatite de contato por irritante primário
- Dermatite de contato alérgica
- Dermatite de contato fototóxica
- Dermatite de contato fotoalérgica.

A. Dermatite de contato por irritante primário

DCIP pode ser classificada em dermatite por irritante absoluto e por irritante relativo. A dermatite de contato por irritante absoluto ocorre pelo contato com substâncias alcalinas ou ácidas, provocando eritema, vesículas e bolhas, que surgem imediatamente após o contato com a substância. A substância química é diretamente responsável pela inflamação da pele decorrente das suas propriedades físico-químicas tóxicas inflamatórias. A dermatite de contato por irritante relativo é provocada por substâncias com ação irritante progressiva, dependendo do tempo e da periodicidade de exposição a esse elemento. Pode surgir após dias, semanas ou meses de exposição ao agente causador.

Os queratinócitos são as primeiras e principais células a liberarem citocinas após o estímulo inicial da pele e assim principiar e desenvolver a

DCIP. Estudos realizados com ratos transgênicos demonstraram que outras células como os mastócitos, células dendríticas / macrófagos, células endoteliais e células NK podem contribuir no desencadeamento da DCIP (Nosbaum et al., 2009).

B. Dermatite de contato alérgica

O surgimento das lesões da DCA está relacionado ao estímulo das células T específicas que foram induzidas durante um contato prévio.

Existem três fases na fisiopatologia da DCA.

Fase de sensibilização ou aferente: ocorre no primeiro contato do hapteno com a pele e leva a formação de célula T hapteno específico nos linfonodos e sua migração de volta para a pele. Os haptenos juntamente com as proteínas são carregados pelas células dendríticas ligados às moléculas MHC da classe I e II da superfície dessas células. Esse complexo hapteno-células dendríticas migram da pele para o linfonodo regional onde células T CD8+ e CD4+, com funções efectoras e regulatórias, são ativadas. Células T proliferam-se e recirculam entre os órgãos linfóides e a pele. Essa fase, que leva em torno de 10 a 15 dias no homem, não traz consequências clínicas (Saint-Mezard et al., 2004).

Fase de elicitação ou via aferente: ocorre 72 horas após o novo contato com o hapteno. Os haptenos se difundem na pele e são captados pelas células da pele que expressam MHC I e II. Linfócitos T específicos são ativados na

derme e epiderme e desencadeiam o processo inflamatório responsável pelas lesões cutâneas. Estudos recentes demonstraram que são os linfócitos T CD8+ citotóxicos as principais células efetoras da sensibilização de haptenos fortes que produzem citocinas tipo 1 ou 17 induzindo apoptose dos queratinócitos. As células CD4+ regulam DCA por controlar tanto a expansão de células T CD8+ nos órgãos linfóides como sua ativação na pele (Saint-Mezard et al., 2004).

Fase de resolução: ocorre após a retirada do estímulo antigênico. Os linfócitos Th1 CD4+ sintetizam IFN- γ , aumentando o estímulo Th1 citotóxico, ativação de monócitos e macrófagos e células NK. Essas células acabam eliminando os antígenos e, em conjunto com os queratinócitos ativados, há regeneração da pele, com resolução do processo de hipersensibilidade (Forte, 2007).

C. Dermatite de contato fototóxica

Dermatite de contato fototóxica é desencadeada por uma substância que se torna irritante quando sua estrutura é modificada pela luz ultravioleta. Assim sendo, é preciso entrar em contato com a substância e se expor ao sol. Os principais agentes fototóxicos são os psoralênicos, encontrados em certas frutas como limão, figo, maracujá e caju (Lim, 2008).

D. Dermatite de contato fotoalérgica

Na dermatite de contato fotoalérgica, a reação imunológica é provocada pela exposição ao alérgeno e à luz ultravioleta, para que a substância tenha sua estrutura modificada a ponto de se tornar um sensibilizante. Substâncias como antialérgicos tópicos (prometazina), alguns perfumes e antimicóticos são responsáveis por esse tipo de reação (Lim, 2008).

3.3. Testes de contato

O teste de contato é um método diagnóstico utilizado para identificar substâncias responsáveis pela DCA. É caracterizado pela aplicação na pele dos pacientes de substâncias químicas padronizadas, que poderão reproduzir a dermatite de contato (Duarte et al., 2005b).

3.3.1. Histórico

Josef Jadassohn, em 1895³, citado por Adams e Fischer (1990), foi o primeiro autor a desenvolver um método para demonstrar as reações da pele, ditas idiossincrásicas na época, já que ainda não existia o termo alergia, definido por von Pirquet em 1906.

³ Jadassohn J. *Zur kenntnis der medikamentosen dermatosen*. Fifth Congress of the German Academy of Dermatology. 1895 Austria; 103-129.

No início do século XX, os testes foram objetos de estudo por outros autores como Bruno Bloch et al. e, em 1931, Marion Sulzberg e Fred Wise⁴, citados por Adams e Fischer (1990), trouxeram formalmente a técnica e descreveram seu uso como ferramenta para identificar o alérgeno responsável pela DC. Na década de 60, dermatologistas alemães, e posteriormente, americanos, canadenses e japoneses iniciaram estudos com pacientes (Adams e Fischer, 1990). Desde então, a técnica e as substâncias utilizadas nos testes foram evoluindo, com o desenvolvimento de novos alérgenos e padronização dos protocolos, e se incorporando à investigação dos pacientes com hipótese diagnóstica de DC (Mark e Slavin, 2006).

3.3.2. Indicações

A realização dos testes de contato é indicada nos pacientes com hipótese diagnóstica de DCA, para identificar ou confirmar a substância relacionada ao quadro clínico. Outra aplicação dos testes de contato relaciona-se à pesquisa de DC ocupacional. Nos eczemas crônicos, os testes de contato permitem detectar uma DCA associada e responsável pelo difícil controle do quadro clínico.

⁴ Sulzberg MB, Wise F. The contact or patch tests: its uses, advantages, and limitation. *Arch Dermatol.* 1931; 23: 519-31.

3.3.3. Técnica

Os testes de contato são realizados com substâncias em concentrações e veículos padronizados para esse fim, para que possam desencadear uma reação alérgica e não somente uma irritação na pele.

Existem baterias de testes de contato padronizadas em diversos países, assim como no Brasil, onde se utiliza uma bateria de testes de contato padronizada pelo Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC) desde 1996 (GBEDC, 2000) (Anexo A).

As substâncias são colocadas sobre câmaras de alumínio ou plástico e fixadas por fitas adesivas na pele do paciente. Recomenda-se que os testes sejam aplicados no dorso do paciente, por se tratar de área onde é possível aplicar um número maior de substâncias.

A primeira leitura é feita em 48 horas e a segunda em 96 horas, mas esse tempo pode variar de acordo com o protocolo adotado. Os critérios de leitura dos testes de contato recomendados são os preconizados pelo *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) (Duarte et al., 2005b).

3.3.4. Interpretação dos testes de contato

A relação entre a história clínica do paciente e os resultados dos testes de contato deve ser avaliada com cuidado, para que se possa interpretar sua real relevância. Um teste de contato positivo poderá ou não ter relevância com o quadro clínico atual ou passado do paciente.

Um teste positivo indica uma sensibilização prévia àquela substância, mas não significa que o paciente tenha DCA, assim como um teste negativo não descarta a possibilidade de uma DCA, pois o paciente pode ser alérgico a alguma substância que não foi testada.

Quando os pacientes apresentam três ou mais testes positivos com substâncias quimicamente não relacionadas, recomenda-se que sejam repetidos, com intervalo entre eles, pois pode-se estar frente a uma reação adversa aos testes de contato denominada síndrome da pele excitada. Síndrome da pele excitada é uma reação adversa, obtida na realização dos testes epicutâneos, caracterizada pela presença de vários testes positivos, os quais não são todos reproduzidos quando o paciente é testado posteriormente (Duarte, 2000).

3.3.5. Testes de contato em crianças

Nos últimos anos, um número considerável de estudos foram realizados em crianças e adolescentes com DC. Entretanto, a prevalência e incidência da DCIP e alérgica nessa faixa etária não são bem definidas, quer seja pela falta de padronização da população estudada ou pela metodologia empregada nesses estudos (Mortz e Andersen, 1999).

No passado, acreditava-se que a DCA em crianças era incomum, pela pouca exposição aos alérgenos e devido a uma reatividade imunológica deficiente nas crianças (Epstein, 1961⁵, citado por Mortz e Andersen, 1999).

⁵Epstein W L. Contact – type delayed hypersensitivity in infants and children: introduction of rhus sensitivity. *Pediatrics* 1961; 27: 51-53.

Acreditava-se ainda que os resultados dos testes de contato eram superestimados por uma maior susceptibilidade da pele das crianças, e, portanto, os testes positivos seriam irritações ou testes falso-positivos (Fischer, 1975⁶, citado por Seidenari et al., 2005).

Atualmente, vários estudos realizados em crianças com hipótese diagnóstica de DC sustentam que a DCA não é tão infrequente como se pensava anteriormente (Pambor et al., 1992; Katsarou et al., 1996; Stable et al, 1996; Brasch e Geier, 1997).

Estudos realizados por Weston et al. (1986), Barros et al. (1991), e Bruckner et al. (2000) (Quadro 1) em crianças sem suspeita de DC, ou seja, da população geral, revelaram que 13,3 a 24,5% desses pacientes têm testes de contato positivos.

Quadro 1. Descrição dos estudos de testes de contato realizados em crianças sem hipótese de DC.

AUTORES	ANO	Nº DE PACIENTES	FAIXA ETÁRIA (ANOS)	TESTES POSITIVOS (%)	TRÊS ALÉRGENOS MAIS COMUNS (%)
Weston et al.	1986	314	até 18	20	neomicina 8,1 sulfato de níquel 7,6 bicromato de potássio 7,6
Barros et al.	1991	562	5 a 14	13,30	neomicina 18,4 timerosol 14,9 formaldeído 13,8
Bruckner et al.	2000	95	até 5	24,5	sulfato de níquel 12,9 timerosol 9,4 kathon CG 2,4

⁶ Fischer AA. *Childhood allergic contact dermatitis*. Cutis. 1975;15:635-42.

Nos últimos 12 anos, vários estudos vêm mostrando a realização de testes de contato em crianças com hipótese diagnóstica de DC. A comparação entre os diversos trabalhos publicados nem sempre é possível, pois há grande variabilidade quanto às suas características, como o tamanho da amostra, critérios de seleção dos pacientes, faixa etária, metodologia de aplicação dos testes e antecedentes de atopia.

O número de pacientes nesses estudos é variável (entre 63 a 1094 pacientes). Os autores relatam positividade aos testes de contato variando entre 27 e 83%, e a relevância com a história clínica, que varia de 38,2 a 70% entre os pacientes testados.

Acredita-se que a frequência de DCA aumenta com a idade em razão de maior exposição aos alérgenos nos adultos do que nas crianças (Rudzki e Rebandel, 1996; Mortz e Andersen, 1999; Fernández Vozmediano e Armario Hita, 2005; Beattie et al., 2006; Goon e Goh, 2006; De Waard – van der Spek e Oranje, 2009). Entretanto, vários autores, como Wantke et al. (1996), que compararam crianças até 7 anos de idade com adolescentes e idosos, e outros, que realizaram testes de contato em crianças de até 15 anos, encontraram maior porcentagem de testes de contato positivos em crianças abaixo de 3 anos de idade (Wantke et al., 1996; Manzini et al., 1998; Roul et al., 1999; Seidenari et al., 2005), mostrando que a sensibilização pode iniciar-se cedo.

Bruckner et al. (2000) testaram 95 crianças com idade abaixo de 5 anos e o resultado demonstrou que a sensibilização se inicia desde a

infância. Quarenta e cinco por cento dos pacientes que apresentaram testes positivos tinham idade entre seis e 18 meses.

Em estudo mais recente, Seidenari et al. (2005) encontraram, em 1094 crianças, 52,1% de positividade, com maior prevalência entre as crianças com idade abaixo de 3 anos.

Stables et al. (1996), ao contrário, observaram um pico de incidência entre 6 e 7 anos de idade com diminuição após os 8 anos.

Muitos estudos mostram maior prevalência dos testes de contato positivos entre crianças do sexo feminino, possivelmente pela maior exposição a determinados alérgenos, principalmente ao sulfato de níquel presente em bijuterias, utilizadas desde cedo pelas pacientes (Wantke et al., 1996; Rudzki e Rebandel, 1996; Katsarou et al., 1996).

Alguns autores questionam se os testes de contato positivos em crianças seriam decorrentes de irritação e não de alergia (Stables et al., 1996), e defendem a ideia de que a concentração das substâncias utilizadas nos testes de contato em crianças seja menor do que as utilizadas nos adultos. Essas substâncias poderiam levar a reações irritativas e não alérgicas, e conseqüentemente a uma alta incidência de resultados falso-positivos. Fisher em 1975⁷, citado por Mortz e Andersen (1999), recomendou a utilização da metade da concentração das substâncias testadas em crianças. Johnke et al. em 2004 realizaram um estudo no qual foi pesquisada a prevalência de positividade ao níquel nos testes de contato em três concentrações diferentes, e relatou que concentrações altas de níquel

⁷Fisher A A. *Childhood allergic contact dermatitis*. *Cutis* 1975;15: 635-642.

(200 µg) não seriam indicadas em crianças, pois haveria alta frequência de testes positivos, assim como em concentrações muito baixas (66 µg) seriam pouco reprodutíveis. Porém, o alto índice de resultados negativos, quando se usa substâncias menos concentradas, leva a evidências de que os testes utilizados nos adultos também possam ser utilizado nas crianças.

Atualmente, a opinião de diversos autores é de que a concentração utilizada nas crianças possa ser a mesma que a utilizada nos adultos (Weston et al., 1986; Stable et al., 1996; Brash e Geier, 1997; Manzini et al., 1998; Giusti et al., 2003; Zug et al., 2008).

A intensidade da DA no momento da realização dos testes de contato também é um fator a ser considerado, como relataram Uehara e Sawai (1989) em seu estudo com DNCB. Os autores demonstraram que os testes com DNCB em pacientes com DA grave foram positivos em 33% dos casos, em 95% dos casos moderados e 100% nos pacientes com DA leve. Foi demonstrado também que a sensibilização diminuída era um fenômeno reversível, pois após a melhora dos pacientes com DA grave, os testes foram semelhantes aos dos casos leves e moderados. Isso traz evidências para a hipótese de que a sensibilização é secundária à DA e que somente nos casos de DA grave há menor sensibilização, e os demais pacientes com DA estão tão expostos à sensibilização quanto os não atópicos.

Na maioria dos estudos em crianças, o sulfato de níquel foi a substância sensibilizante mais comum, com frequências de 7,7 a 46% (Quadro 2) A exposição ao níquel inicia-se cedo na vida da criança, pois pode ser encontrado em botões e fechos das roupas, e também nas vestes

e joias usadas pelos adultos, que acabam afetando as crianças. Além disso, as crianças estão se expondo cada vez mais novas a bijuterias e *piercing*s, o que contribui para o desencadeamento de DCA.

Em outros estudos (Manzini et al., 1998; Heine et al., 2004; Fernández Vozmediano e Armario Hita, 2005), o timerosol foi a substância sensibilizante mais frequente, porém a maioria dos casos não era relevante com o quadro clínico atual e, provavelmente, estaria relacionado ao uso de vacinas que contém timerosol como um dos conservantes, e também aos calçados, pois o timerosol pode ser encontrado também como conservante em alguns calçados, causando DC nos pés.

Perfume-mix é um sensibilizante frequente nas crianças em diversos estudos (Katsarou et al., 1996; Stables et al., 1996; Brasch e Geier, 1997; Manzini et al., 1998; Roul et al., 1999, Giordano-Labadie, 1999; Heine et al., 2004; Lewis et al., 2004; Beattie et al., 2006; Clayton et al., 2006), e se relaciona com os vários produtos utilizados por elas desde os primeiros dias de vida, por exemplo, os lenços umedecidos. Mas alguns autores concordam que a sensibilização ao perfume (Buckley et al., 2003) aumenta progressivamente com a idade, provavelmente pela exposição repetida ao longo dos anos, além da maior susceptibilidade relacionada à idade.

Apesar de a neomicina ser um sensibilizante comum em crianças da população geral (8,1 a 13%) (Barros et al., 1991; Weston et al., 1986) não foi uma das principais substâncias nos pacientes com hipótese de DC, e apenas Seidenari et al. (2005) a relacionaram como principal sensibilizante no seu estudo.

O quadro 2 mostra os resultados de testes de contato realizados em vários estudos em crianças com hipótese diagnóstica de DC.

Quadro 2. Descrição dos estudos de testes de contato em pacientes com hipótese diagnóstica de DC.

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	Nº DE PACIENTES	IDADE (ANOS)	TESTES POSITIVOS (%)	TRÊS ALÉRGENOS MAIS COMUNS (%)
Rudzi e Rebandel	1996	626	3 a 16	42,70	-níquel 11,2 -bicromato de potássio 5,4 -Cobalto 4,79
Katsarou et al.	1996	232	6 meses a 16 anos	43,50	-níquel 16,3 -cobalto 8,6 -perfume-mix 7,3
Stables et al.	1996	92	3 a 14	32,60	-níquel 10,9 -bálsamo do peru 9,8 -perfume-mix 9,8
Brasch e Geier	1997	416	6 a 15	40,8	-níquel 15,9 -timerosol 11,3 -perfume-mix 8,7
Shah et al.	1997	83	6 a 16	49	-níquel 14,5 -perfume-mix 7,2 -neomicina 3,6
Manzini et al.	1998	670	6 meses a 12 anos	42	- timerosol 12,3 -níquel 7,76 -perfume-mix 5,52
Romaguera e Vilaplana	1998	141	até 14 anos	50	-níquel 31 -cobalto 16 -timerosol 7,5
Roul S et al.	1999	337	1 a 15	66	-níquel 23,7 -perfume-mix 9,5 -bicromato de potássio 8
Giordano-Labadie et al.	1999	137	4 meses a 16 anos	43	-níquel 14,9 -perfume-mix 4,4 -neomicina 2,6
Heine G et al.	2004	285	6 a 12	52,6	-timerosol 18,2 -níquel 10,3 -perfume-mix 6,1

continua

continuação

AUTORES	ANO DE PUBLICAÇÃO	NO DE PACIENTES	IDADE (ANOS)	TESTES POSITIVOS (%)	TRÊS ALÉRGENOS MAIS COMUNS (%)
Fernández Vozmediano e Hita	2005	96	até 15 anos	52	-timerosol 19 -níquel 16 -cobalto 6
Seidenari et al.	2005	1094	7 meses a 12 anos	52,1	-neomicina 13,2 -níquel 10,9 -timerosol 10,1
Lewis et al.	2004	191	até 16 anos	41	-níquel 13 -perfume-mix 9 -thiuram-mix 9
Beattie et al.	2006	114	3 a 15	54	-níquel 22 -perfume-mix 8 -cobalto 6
Clayton et al.	2006	500	0 a 15	27	-níquel 44 -perfume-mix 24 -cobalto 15
Zug et al.	2008	391	0 a 18	51,2	-níquel 28,3 -cobalto 17,8 -timerosol 15,4
Belhadjali et al.	2008	63	5 a 6	42,7	-níquel 24,7 -cobalto 7,9 -bicromato de potássio 7,9
Onder e Adisen	2008	360	2 a 16	32	-níquel 46 -cobalto 9,5 -parafenilenodiamina 9,5
Jacob et al.	2008	65	1 a 18	83	-níquel 17,5 -timerosol 12,5 -neomicina 11,3
de Waard-van der Spek FB e Orange	2009	79	1 a 18	51	-níquel 43 -bicromato de potássio 12,5 -formaldeído 7,5
Hammonds et al.	2009	136	3 a 18	61	-níquel 22 -cobalto 17 -ouro 10

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Durante o período de dois anos, entre agosto de 2007 e julho de 2009 foram realizados testes de contato em 62 crianças no Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo. Os pacientes foram encaminhados de outros setores desse serviço e, portanto, já apresentavam o diagnóstico de eczema crônico.

Para a realização dos testes de contato, excluíram-se os pacientes:

- em uso de corticóides e/ou imunossupressores sistêmicos por pelo menos trinta dias antes da realização dos testes;
- em uso de corticóides e/ou imunomoduladores tópicos no local de aplicação dos testes de contato;
- que se expuseram ao sol no local de aplicação dos testes até 15 dias antes da aplicação destes.

4.1. Características do grupo estudado

O grupo estudado foi composto por 62 crianças com hipótese diagnóstica de eczema crônico: DC ou DA associada ou não à DC. Com idades entre 2 e 12 anos, 43 eram do sexo feminino (69%) e 19 do sexo masculino (31%); e, 37 brancos e 25 não brancos.

A idade entre 2 e 12 anos compreende as crianças escolares e pré-escolares segundo os descritores de ciências da saúde (DeCS).

4.2. Testes de contato

Os pacientes foram submetidos aos testes de contato com a bateria padrão de testes, preconizada pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC-1996), fabricada pela FDA-Allergenic (Rio de Janeiro - Brasil), composta por 30 elementos (Anexo A).

Os testes com a bateria de cosméticos (Anexo B) foram realizados em 14 pacientes que apresentavam suspeitas ou história clínica de contato a cosméticos. A bateria de cosméticos é composta por 10 substâncias, fabricada pela FDA-Allergenic (Rio de Janeiro - Brasil).

Os testes foram aplicados no dorso, utilizando-se contensores do tipo FINN CHAMBERS® (Epitest Ltd, Oy, Finland), sob adesivos Scanpor® (Norgerplaster, Kristiansand, Noruega). As leituras foram realizadas em 48 e 96 horas, de acordo com os critérios estabelecidos pelo *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG), de 1981, que assim se caracteriza:

(-) Negativo

(?) Duvidoso

(+) discreto eritema com algumas pápulas

(++) Eritema, pápulas e vesículas

(+++ Eritema intenso, pápulas e vesículas confluentes

Somente a leitura de 96 horas foi considerada relevante

A relevância dos testes de contato em relação ao quadro clínico dos pacientes foi definida de acordo com os seguintes critérios de leitura dos testes:

RELEVANTE ATUAL: os pacientes têm testes de contato positivos a substâncias relacionadas ao quadro clínico atual.

RELEVANTE NO PASSADO: os pacientes têm testes de contato positivos a substâncias que já foram relacionadas à DC anteriormente.

NÃO RELEVANTE: se a substância que foi positiva nos testes de contato não for encontrada no ambiente atual ou passado do paciente.

4.3. Comitê de ética

O protocolo deste estudo e respectivo termo de consentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e da Universidade de São Paulo (Anexo D).

4.4. Estudo estatístico

Os dados estatísticos foram analisados pelo Epi-Info 2000, versão Windows, mediante teste do χ^2 , com correção de Yates, considerando-se significativos eventos com $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

No grupo estudado (N = 62), 44 pacientes (71%) tinham o diagnóstico inicial de DA e 18 (29%) de DC. Trinta e oito pacientes (61%) apresentaram pelo menos um teste positivo e 24 pacientes (39%) todos os testes negativos (Tabela 1).

Entre os 44 pacientes com DA, 26 apresentaram testes de contato positivos, o que corresponde a 42% do total de pacientes testados. Os outros 18 pacientes com DA, que correspondem a 29% do total, tiveram todos os testes negativos.

Entre os pacientes com diagnóstico de DC, 12 apresentaram testes de contato positivos, o que corresponde a 19% do total de pacientes testados e, seis pacientes (10%) apresentaram todos os testes negativos (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de 62 pacientes com DA e DC de acordo com os resultados dos testes de contato. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 2009

TIPO DE ECZEMA	TOTAL DE PACIENTES N (%)	TESTES POSITIVOS N (%)	TESTES NEGATIVOS N (%)
Dermatite atópica	44 (71)	26 (42)	18 (29)
Dermatite de contato	18 (29)	12 (19)	6 (10)
TOTAL	62 (100)	38 (61)	24 (39)

$$\chi^2=0,07 / p=0,78$$

Levando-se em consideração a interpretação dos testes de contato, dentre os 26 pacientes com hipótese diagnóstica de DA e testes positivos, 10 tinham testes positivos, todos relevantes com a história clínica, correspondendo a 16% do total dos pacientes testados. Nove pacientes (14,5%) apresentaram associação de testes positivos relevantes e não relevantes com a história clínica. Outros sete pacientes (11,5%) tinham testes de contato positivos e não relevantes. Os testes positivos não relevantes foram considerados como falso-positivos (Tabela 2).

Estes dados demonstram que entre os 44 pacientes com hipótese diagnóstica inicial de DA, 19 (30,5%) tinham DA associada à DCA.

Entre os 12 pacientes com hipótese diagnóstica de DC e testes de contato positivos, 10 pacientes (16%) do total de 62, apresentaram relevância com a história clínica e 2 pacientes (3,2%) apresentaram associação de testes de contato relevantes e não relevantes com a história clínica (Tabela 2).

Assim, 12 (19%) dos 18 pacientes com hipótese diagnóstica inicial de DC apresentavam DCA.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes com DA e DC de acordo com a relevância dos testes de contato. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 2009

TIPO DE ECZEMA	Pacientes com testes de contato relevantes N (%)	Pacientes com testes de contato não relevantes N (%)	Pacientes com testes de contato relevantes e não relevantes N (%)
Dermatite atópica (N=26)	10 ¹ (16)	7 (11,5)	9 ¹ (14,5)
Dermatite de contato (N=12)	10 ² (16)	-	2 ² (3)
TOTAL	20 (32)	7 (11,5)	11 (17,5)

Nota: (1). 19 pacientes com DA + DCA

(2). 12 pacientes com DCA

No total, foram encontrados 76 testes positivos, sendo 53 (70%) relevantes e 23 (30%) não relevantes com a história clínica do paciente. Considerando apenas os 53 testes relevantes, obteve-se a média de 0,85 testes positivos por paciente (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição da frequência de testes positivos entre os 62 pacientes com hipótese diagnóstica de eczema submetidos aos testes de contato. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 2009

TESTES POSITIVOS	TESTES POSITIVOS	RELEVANTES N (%)	NÃO RELEVANTES N (%)
Sulfato de níquel	17	14 (22,6)	3 (4,8)
Timerosol	11	3 (4,8)	8 (12,9)
Neomicina	7	7 (11,3)	-
Parafenilenodiamina	5	2 (3,2)	3 (4,8)
Cloreto de cobalto	4	4 (6,4)	-
Ppd-mix	3	-	3 (4,8)
Quaternium	3	3 (4,8)	-
Tolueno	3	3 (4,8)	-
Colofonia	3	2 (3,2)	1 (1,6)
Perfume-mix	2	2 (3,2)	-
Carba-mix	2	-	2 (3,2)
Prometazina	2	2 (3,2)	-
Bicromato de potássio	2	2 (3,2)	-
Propilenoglicol	2	2 (3,2)	-
Nitrofurasona	1	1 (1,6)	-
Benzocaina	1	-	1 (1,6)
Butilfenilparaterciario	1	1 (1,6)	-
Irgasan	1	1 (1,6)	-
Quinolina	1	1 (1,6)	-
Trietanolamina	1	-	1 (1,6)
Formaldeído	1	1 (1,6)	-
Balsamo do peru	1	1 (1,6)	-
Hidroquinona	1	1 (1,6)	-
Terebentina	1	-	1 (1,6)
TOTAL	76	53(70)	23(30)

Entre os 53 testes de contato positivos e relevantes, 31 testes, o que corresponde a 41% do total de testes positivos, ocorreram em pacientes com o diagnóstico de DA e 22 (29%) naqueles com DC.

Entre os 23 testes de contato positivos e não relevantes, 21 testes, 27,5% do total de testes positivos, foram observados em pacientes com DA e dois pacientes (2,5%) tinham a hipótese diagnóstica de DC (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição de 76 testes positivos em 62 pacientes com DA e DC de acordo com a relevância. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago.2007 a jul. 2009

SUBSTÂNCIAS COM TESTES POSITIVOS	DERMATITE ATÓPICA		DERMATITE DE CONTATO	
	Relevante	Não relevante	Relevante	Não relevante
Sulfato de níquel	8	3	6	0
Neomicina	6	0	1	0
Cloreto de cobalto	4	0	0	0
Quaternium	3	0	0	0
Colofonia	2	1	0	0
Prometazina	2	0	0	0
Tolueno	1	0	2	0
Hidroquinona	1	0	0	0
Bicromato de potássio	1	0	1	0
Propilenoglicol	1	0	1	0
Nitrofurasona	1	0	0	0
Formaldeído	1	0	0	0
Timerosol	0	8	3	0
Parafenilenodiamina	0	3	2	0
Ppd-mix	0	2	0	1
Carba-mix	0	1	0	1
Benzocaina	0	1	0	0
Trietanolamina	0	1	0	0
Teribintina	0	1	0	0
Perfume-mix	0	0	2	0
Quinolina	0	0	1	0
Irgasan	0	0	1	0
BUTILFENOL p-TERCIÁRIO	0	0	1	0
Bálsamo-do-peru	0	0	1	0
TOTAL	31	21	22	2

Na tabela 5 estão distribuídos os testes de contato positivos relevantes e não relevantes de acordo com o tipo de eczema.

Os pacientes com DA apresentaram mais testes positivos não relevantes do que os pacientes com hipótese diagnóstica apenas de DC, e essa diferença foi estatisticamente significativa. ($\chi^2 = 6,55$ e $p=0,01$).

Tabela 5 - Distribuição dos testes positivos relevantes e não relevantes de acordo com os tipos de eczema. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 2009

TIPO DE ECZEMA	TESTES RELEVANTES	TESTES NÃO RELEVANTES
Dermatite atópica	31	21
Dermatite de contato	22	2

Nota: $X^2 = 6,55$, $p=0,01$

Considerando apenas os testes relevantes, tanto nos pacientes com DA como naqueles com diagnóstico de DC, o sulfato de níquel foi o principal sensibilizante com 14 testes positivos nos 62 pacientes testados (22,6%). A neomicina foi o segundo sensibilizante mais comum, com sete testes positivos, dando um índice de sensibilização de 11,3%, e a terceira substância mais comum foi o cloreto de cobalto, com índice de sensibilização de 6,4%. As outras substâncias testadas tiveram três ou menos testes positivos, e estão distribuídas na tabela 3.

Testes não relevantes foram encontrados em 30% do total de substâncias com testes positivos. O timerosol foi positivo em 11 casos, porém não foram relevantes com a história clínica em oito pacientes com DA (Tabela 3).

Levando em consideração os resultados obtidos com a realização e interpretação dos testes de contato, os 62 pacientes estudados ficaram assim distribuídos de acordo com o tipo de eczema (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos eczemas de acordo com sua etiologia. Setor de Alergia e Fototerapia da Clínica de Dermatologia da Santa Casa de São Paulo – ago. 2007 a jul. 2009

TIPO DE ECZEMA	N (%)
Dermatite atópica	25 (40,5)
Dermatite atópica + Dermatite de contato	19 (30,5)
Dermatite de contato alérgica	12 (19)
Dermatite de contato por irritante primário	6 (10)

6. DISCUSSÃO

Os pacientes com diagnóstico de DC e DA vieram encaminhados de outros ambulatorios deste serviço para a realização dos testes de contato. A maioria desses pacientes tinha o diagnóstico de DA, mostrando que essa dermatose foi mais comum do que a DC neste grupo estudado, com pacientes entre 2 e 12 anos de idade. Sabe-se que a DA é uma dermatose prevalente na infância, podendo se estender até a fase adulta com menor frequência (Kang K et al., 2003), e que a DC pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas a prevalência é desconhecida na infância (Mortz e Andersen, 1999).

Os pacientes foram submetidos aos testes de contato, pois alguns apresentavam suspeita de DCA e outras DAs de evolução crônica, com mais de três meses de evolução, e que não respondiam aos tratamentos habituais. Para esses pacientes com DA, os testes de contato foram realizados para se avaliar a possibilidade de ocorrer sensibilização a alguma substância.

Nos pacientes com DA, muitas vezes é difícil distinguir o curso natural da doença e os efeitos da sensibilização da dermatite de contato.

A relação entre DA e DC é frequentemente discutida. Pacientes com DA poderiam apresentar menor prevalência de DC, como já foi discutido por alguns autores (Katsarou et al., 1996; Brash e Geier, 1997; Beattie et al., 2006), possivelmente por esses pacientes apresentarem resposta

imunológica humoral, e menor resposta imunológica tipo Th1, responsável pela DCA. Por outro lado, pacientes com DA podem estar se expondo a alérgenos de forma mais precoce, pelo uso de medicamentos tópicos e emolientes para o controle da doença, tendo assim mais chances de se sensibilizarem. Além disso, os pacientes com DA apresentam diminuição da função de barreira da pele, o que também contribui para uma maior sensibilização aos alérgenos.

Estudos mostram prevalência maior (Clayton et al., 2006; Manzini et al., 1998; Klas et al., 2006) ou igual de DCA entre os pacientes com DA quando comparados aos pacientes com DC (Shah et al., 1997; Seidenari et al., 2005; Fernández-Vozmediano e Armario Hita, 2005; De Waard – van der Spek e Orange, 2009).

Este trabalho mostrou que tanto os pacientes com DA como aqueles com DC apresentaram testes de contato positivos. Observou-se que cerca de 50% dos pacientes apresentaram DCA, sendo 19 pacientes (30,5%) com DA e 12 pacientes (19%) com DC. Essa diferença não foi estatisticamente significativa, mostrando que os pacientes com DA apresentaram DCA assim como os outros pacientes com suspeita de DC.

Dos 62 pacientes estudados, foram encontrados 38 (61%) com testes de contato positivos, o que está de acordo com estudos realizados em crianças com suspeita de DC, que variam de 27 a 83%.

No total, foram encontrados 76 testes positivos, sendo 53 (70%) relevantes com a história clínica e 23 (30%) não relevantes, o que também é encontrado em vários estudos na literatura (38,2 a 70%), principalmente nos

pacientes com DA (Lewis et al., 2004; Fernández Vozmediano e Armario Hita, 2005; Seidenari et al., 2005; Clayton et al., 2006; Hammonds et al., 2009).

A interpretação dos testes positivos é imprescindível para se avaliar a associação de DCA nestes pacientes.

Ao realizar testes de contato em 44 crianças com DA, observou-se que esses pacientes apresentaram testes de contato positivos e, de acordo com a relevância ou não com a história clínica, se dividiram em quatro grupos.

Um grupo com 18 pacientes teve todos os testes negativos, e, portanto, manteve-se o diagnóstico de DA apenas. Um segundo grupo de sete pacientes apresentou testes positivos não relevantes, e foi considerado como testes falso-positivos, e também mantiveram apenas o diagnóstico de DA. Um terceiro grupo de 10 pacientes teve testes positivos relevantes com a história clínica, caracterizando os pacientes com DA e DC associados, e, um quarto grupo, com nove pacientes, apresentou testes relevantes e não relevantes com a história clínica. Os testes relevantes permitem classificar estes pacientes como também portadores de DCA.

Dos 19 pacientes com diagnóstico de DA e DCA, 13 tinham quadro atual de DCA, além da DA, e seis pacientes já tinham apresentado DCA anteriormente, relacionados aos testes de contato com resultados positivos.

Ao verificar a evolução do quadro eczematoso desses pacientes, observou-se que a identificação e o afastamento das substâncias relevantes com a história atual parecem ter contribuído para a melhora clínica do

quadro de DA. Isso foi observado em nove desses 13 pacientes, que foram acompanhados ambulatorialmente e apresentaram boa evolução do quadro eczematoso durante os seis meses de acompanhamento.

Entre os 18 pacientes com DC, seis apresentaram todos os testes negativos, e de acordo com a história clínica ficaram com o diagnóstico de DCIP, e 12 pacientes apresentaram testes de contato relevantes com a história clínica, e, portanto com DCA. Mas, entre esses 12 pacientes, dois apresentaram também testes de contato não relevantes com a história clínica.

Ao se comparar os números de testes não relevantes dos pacientes com DA com os dos pacientes com hipótese diagnóstica de DC, foram 21 não relevantes entre os pacientes com DA e apenas dois entre os pacientes com DC. Essa diferença foi estatisticamente significativa, mostrando que a presença do eczema crônico possivelmente favoreceu a presença de testes de contato falso-positivos.

Mitchel et al., 1975⁸, citados por Duarte (1995) e Duarte (2000), nos seus estudos sobre a síndrome da pele excitada, relatam o eczema crônico como causa de testes falso-positivos. Segundo esses autores, a presença de dermatite crônica, como a DA, poderia induzir testes falso-positivos por ocorrer um sinergismo de ação entre DA e DCA. A participação da dermatite preexistente se faz por meio da liberação de citocinas que agem em sinergismo com as citocinas produzidas no local dos testes de contato, desencadeando testes falso-positivos, provavelmente pela formação de

⁸ Mitchel JC. The angry back syndrome: eczema creates eczema. *Contact Dermatitis*. 1975; 1: 193-4.

reação inflamatória irritativa no local dos testes. Assim, a presença de eczema crônico na DA poderia explicar a presença de testes falso-positivos.

A bateria de testes empregada neste estudo e a técnica de aplicação dos testes são padronizadas, e foi a mesma utilizada em outros trabalhos já realizados no nosso serviço em pacientes adolescentes e idosos (Duarte et al., 2003; Duarte et al., 2007). Este fato nos permite concluir que a presença de testes falso-positivos provavelmente não ocorreu por erro de técnica de aplicação dos testes. Além disso, a metodologia aplicada foi a mesma tanto para os pacientes com DA como para os pacientes com DC neste estudo.

Entre as substâncias com maior frequência encontradas no grupo estudado, destacou-se o sulfato de níquel. Essa substância é considerada no nosso meio e também por alguns autores (GBEDC, 2000; Silverberg et al., 2002) como o alérgeno mais comum tanto nos adultos como nas crianças. Esse fato foi observado em vários estudos realizados em crianças, em que se observaram frequências variando de 7,6 a 44% (tabela 1), e foi o resultado encontrado também em nosso estudo, com 22,6% de testes positivos e relevantes.

Alguns autores questionam a alta frequência de positividade ao sulfato de níquel como sendo falso-positivos, ou apenas reação irritativa. No estudo realizado por Goon e Goh em 2006, apesar da alta frequência de positividade ao sulfato de níquel, foi observado que a relevância clínica foi aumentando com a idade, de 27,3% em crianças até 10 anos a 73,5% nos pacientes entre 11 e 20 anos de idade, assim como no estudo de Fernandez Vozmediano e Armario Hita (2005), que também observou que o sulfato de

níquel foi mais prevalente nos pacientes com idade entre 11 e 15 anos, mas foi a terceira substância mais prevalente nas crianças com 0 a 10 anos.

A alergia ao sulfato de níquel está relacionada ao contato a bijuterias e acessórios de roupas (botões, fivelas e cintos), que ocorre desde a infância. Segundo alguns autores (Mortz et al., 2002), o uso de aparelhos ortodônticos pelas crianças antes do contato com brincos e outros adereços, poderia diminuir a frequência de DCA nesses pacientes. As ligas de metais desses aparelhos ortodônticos seriam liberadas em pequena quantidade, podendo induzir a tolerância imunológica.

Nos adultos e nos adolescentes, o eczema das mãos muitas vezes está relacionado à alergia ao sulfato de níquel (Cristensen e Moller, 1975⁹ citado por Mortz et al., 2002). Porém, não se sabe qual será a chance de essas crianças com sensibilização ao sulfato de níquel, desenvolverem futuramente essa dermatose.

A neomicina foi uma substância que apresentou o segundo maior índice de sensibilização (11,3%) e 100% de relevância clínica. É uma substância frequentemente utilizada como medicamento tópico e encontrada associada ou não a outras substâncias como corticóides e antifúngicos.

A terceira substância mais prevalente foi o cloreto de cobalto, sendo que três pacientes com testes de contato positivos ao cloreto de cobalto também apresentaram positividade ao sulfato de níquel. A concomitância de sensibilização a metais ocorre por cossensibilização, ou seja, pela exposição a materiais com diferentes metais em sua composição. A sensibilização ao

⁹ Cristensen OB, Moller H. Nickel allergy and hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1975; 1: 129-35.

cobalto ocorre principalmente pela presença desse metal em materiais que também contêm níquel (Duarte et al., 2005a).

A comparação de testes de contato realizados em uma população geral, com neomicina, ácido fusídico e clioquinol, mostrou reações positivas à neomicina cinco vezes mais frequentes que o clioquinol e 10 vezes maior que o ácido fusídico (Morris et al., 2002), mostrando que a neomicina é um sensibilizante comum entre os antibióticos tópicos.

Segundo o Manual de Vigilância Epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação do Ministério da Saúde (2008), no Brasil, a vacina contra a poliomielite, com os três tipos de poliovírus (contra a raiva humana, a tríplice viral e dupla viral), contém neomicina como conservante e na composição da vacina contra a influenza, a neomicina e o timerosol estão presentes como conservantes. Dessa forma, apesar de o uso de neomicina em medicamentos tópicos ser muito comum no nosso meio, muitos pacientes podem também ter iniciado a sensibilização à neomicina desde cedo, através das vacinas.

Timerosol é um derivado mercurial de ácido tiosalicílico. É utilizado como antiséptico, conservante de vacinas, cosméticos, tintas de tatuagem, soluções para lentes de contato e colírios (Breithaupt e Jacob, 2008).

Em 1997 o FDA (*Food and Drug Administration*) considerou que não há evidências de que vacinas contendo timerosol causem algum dano ao paciente, exceto por reação de hipersensibilidade imediata, porém a quantidade de mercúrio ao qual a criança é exposta até os 6 meses de idade devido às vacinas é maior que a recomendada pelo EPA (*Environmental*

Protection Agency). A falta de evidências convincentes da toxicidade pelo timerosal levou a *US Public Health Service and the American Academy of Pediatrics* considerar que o timerosal deve ser retirado das vacinas. Assim sendo, o timerosal foi retirado de todas as vacinas que são aplicadas em crianças abaixo de 6 anos de idade nos Estados Unidos, exceto a vacina da influenza (Breithaupt e Jacob, 2008).

No Manual de Vigilância Epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação do Ministério da Saúde – Brasil (2008), a vacina contra a hepatite B, contra difteria, tétano e pertussis combinada com a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b, vacinas contra tétano e difteria e vacina contra meningococo dos sorogrupos B e C têm o timerosal como conservante. As únicas vacinas que não contêm timerosal e neomicina como conservantes são: a vacina contra rotavírus humano, a vacina contra tuberculose, contra febre amarela e contra pneumococo 23-valente.

No nosso estudo, todos os pacientes com testes de contato ao timerosal e não relevantes com a história clínica apresentavam DA, e apenas dois pacientes haviam feito uso do timerosal tópico anteriormente e, portanto, tinham relevância passada. Como desde 2001 o timerosal, presente em produtos cosméticos, antissépticos e soluções ópticas, foi retirado do mercado brasileiro, possivelmente os pacientes não estão mais desenvolvendo dermatite de contato a essa substância. Mas como existem vacinas que contêm o timerosal como conservante, muitos pacientes estão sensibilizados ao produto.

O tratamento da DA é baseado nos cuidados básicos da pele e uso de emolientes e corticóides tópicos a longo prazo. Mas existe pouca informação a respeito dos riscos de sensibilização associados com tratamentos tópicos de DA.

Apesar de presentes em menor frequência, nos pacientes com DA deste estudo, destacaram-se substâncias como a prometazina e a nitrofurasona, que são utilizados como medicamentos tópicos, e o quaternium 15, o propilenoglicol e o formaldeído, que são conservantes de medicamentos tópicos, o que pode estar relacionado aos medicamentos tópicos utilizados com maior frequência nesses pacientes.

Conti et al. (1997) realizaram um estudo de testes de contato aos conservantes de medicamentos tópicos em 811 crianças entre 6 meses e 12 anos de idade, e concluíram que existe alta positividade aos conservantes em crianças com eczema, e que é importante o teste de contato em crianças com DA ou com suspeita de DC. Nesse estudo, 44% dos pacientes com testes positivos tinham DA, e isso pode ser explicado em parte pelo uso mais frequente de produtos tópicos contendo conservantes.

Elias e Taieb foram os primeiros autores a sugerir que a quebra da barreira cutânea pudesse ser o início do desenvolvimento da DA. (Elias et al., 1999; Taieb, 1999). Um defeito da barreira epidérmica permite a penetração de alérgenos na pele, facilitando a interação desses alérgenos com as células de apresentação de antígenos e células efectoras imunes.

De acordo com conceitos mais recentes, um dano na função de barreira, por uma deficiência da filagrina, pode ser essencial para o

desenvolvimento tanto da DCA como da DCIP. Essa alteração pode aumentar a penetração de alérgenos através da epiderme e reduzir a resistência contra irritantes ou exposição ambiental (Weidinger et al., 2006; Novak et al., 2008; Molin et al., 2009).

O diagnóstico de DA e DC é feito pelo quadro clínico na maioria dos casos. Teste de contato em crianças pode ser considerado importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico dos eczemas, identificando o agente causador da DC ou de piora nos casos de DA, e devem ser considerados em todos esses pacientes

Não se sabe até aonde a imunidade alterada das crianças, ou o defeito da barreira cutânea dos pacientes com DA, ou a maior exposição aos medicamentos tópicos ou emolientes, são fatores que influenciam nos resultados dos testes positivos nos pacientes com DA e DCA. Provavelmente, todos esses fatores interagem e são importantes no desencadeamento da DCA nos pacientes com eczema.

7. CONCLUSÕES

Pacientes na faixa etária entre 2 e 12 anos com DA e DC apresentaram testes de contato positivos e não houve diferenças quanto à frequência dos testes positivos entre esses dois grupos.

No grupo estudado, os principais sensibilizantes relevantes com a história clínica foram o sulfato de níquel (22,6%), a neomicina (11,3%) e o cloreto de cobalto (6,4%). Em frequência menor ou igual a 5%, e também relevantes com a história clínica, foram encontrados testes positivos à prometazina e nitrofurasona, e a alguns conservantes como o formaldeído, quaternium 15 e propilenoglicol, que podem estar relacionados aos medicamentos tópicos utilizados para o controle da doença.

Pacientes com DA apresentaram mais testes falso-positivos que os pacientes com DC, possivelmente pela predisposição à irritação da pele decorrente do defeito da barreira cutânea e da maior exposição aos medicamentos tópicos ou emolientes para o controle da sua dermatose.

Teste de contato em crianças com eczema pode ser considerado importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico, e deve ser considerado em todos os pacientes com suspeita de DC e nos casos de eczema crônico, de difícil controle.

A correta interpretação dos testes positivos é imprescindível para se avaliar a associação de DCA nos pacientes com DA, e na identificação do agente causador da DCA.

8. ANEXOS

Anexo A - Bateria padrão brasileira de testes de contato. Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC), 1996

SUBSTÂNCIA	CONCENTRAÇÃO	SUBSTÂNCIA	CONCENTRAÇÃO
Antraquinona	2,0%	Neomicina	20,0%
Bálsamo do Peru	25,0%	Nitrofurazona	1,0%
Benzocaína	5,0%	Parabenos (2)	15,0%
Bicromato de potássio	0,5%	Parafenilenodiamina	1,0%
Butil fenol-p-terciário	1,0%	Perfume-“mix” (3)	7,0%
Carba-“mix” (1)	3,0%	PPD-“mix” (4)	0,4%
Cloreto de cobalto	1,0%	Prometazina	1,0%
Colofônia	20,0%	Propilenoglicol	10,0%
Etilenodiamina	1,0%	Quaternium 15	2,0%
Formaldeído	1,0%	Quinolina-“mix” (5)	6,0%
Hidroquinona	1,0%	Resina epóxi	1,0%
Irgasan	1,0%	Sulfato de níquel	5,0%
Kathon CG	0,5%	Terebintina	10,0%
Lanolina	30,0%	Timerosol	0,05%
Mercaptobenzotiazol	2,0%	Tiuram-“mix” (6)	1,0%

*todas as substâncias diluídas em vaselina sólida, com exceção do formaldeído diluído em água

- (1) Difenilguanidina
- (2) Butil, etil, propil, metil-parabenos, 3% cada
- (3) Eugenol, Isoeugenol, Álcool cinâmico, Geraniol, Hidroxicitronela, Aldeído alfa-amilcinâmico, Oak moss absolute, 1,0% cada
- (4) N-fenil-N-ciclo-hexil-p-fenilenodiamina, N-N-difenil-p-fenilenodiamina, 0,2% cada
- (5) Clioquinol, Clorquinadol, 3,0% cada
- (6) Tetrametiltiuram dissulfito, Tetrametiltiuram monossulfito, tetrametiltiuram dissulfito, dipentametenetiam monossulfito, 0,25% cada

Anexo B - Bateria de cosméticos

SUBSTÂNCIA	CONCENTRAÇÃO	VEÍCULO
Ácido sórbico	2%	Vaselina sólida
BHT	2%	Vaselina sólida
Cloracetamida	0,2%	Vaselina sólida
Toluenossulfonamida	2%	Vaselina sólida
Trietanolamina	2,5%	Vaselina sólida
Imidazolidinil uréia	2%	Vaselina sólida
Amerchol 101	100%	Vaselina sólida
Clorhexedine	0,5%	Água
Bronopol	0,25%	Vaselina sólida
Tioglicolato de amônio	2,5%	Vaselina sólida

Anexo C – Cartas de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
 Rua Santa Isabel, 305 - 4º andar Santa Cecília CEP: 01221-010 São Paulo - SP
 PABX: 21767000 Ramal: 8061 – Telefax: 33370188 E-mail: eticamed@santacasasp.org.br

São Paulo, 21 de maio de 2009.

Projeto nº 094/09
 Informe este número para
 identificar seu projeto no CEP

Ilmo.(a) Sr.(a)

Dra. Clarice Marie Kobata
 Departamento de Medicina

O Comitê de Ética e Pesquisa da ISCMSP, em reunião ordinária, dia **29/04/2009** e no cumprimento de suas atribuições, após revisão do seu projeto de pesquisa: **“Testes de contato em crianças com eczema”**, emitiu parecer inicial em pendência e nesta data enquadrando-o na seguinte categoria:

☒ **Aprovado (inclusive TCLE);**
☐ **Com pendências** há modificações ou informações relevantes a serem atendidas em até 60 dias, (enviar as alterações em **duas cópias**);
☐ **Retirado**, (por não ser reapresentado no prazo determinado);
☐ **Não aprovado: e**
☐ **Aprovado (inclusive TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)**, e encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – MS - CONEP, a qual deverá emitir parecer no prazo de 60 dias.

Informamos, outrossim, que, segundo os termos da Resolução 196/96 do Ministério da Saúde a pesquisa só poderá ser iniciada após o recebimento do parecer de aprovação da CONEP.

Prof. Dr. Nelson Keiske Ono
 Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa – ISCMSP

JOF

Ao
Departamento de Dermatologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 20.08.09, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **0850/09**, intitulado: **"TESTE DE CONTATO EM CRIANÇAS COM ECZEMA"**.

No que tange sua parte empírica está sendo desenvolvido na **IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO**, tendo seu Comitê de Ética aprovado o estudo em 29.04.09.

Pesquisador (a) Responsável: **PROFA DRA. IDA ALZIRA GOMES DUARTE**

Pesquisador (a) Executante: **CLARICE MARIE KOBATA**

CAPPesq, 20 de agosto de 2009.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo D – Protocolo dos testes de contato

DERMATITE DE CONTATO - TESTES EPICUTÂNEOS - FICHA Nº ____|____|____|____|

DATA ____|____|____|____|

1. Nome: _____
2. Matrícula _____ 3. Idade (anos) : _____ 4. Sexo (1) M (2) F ____|____|
3. Cor: (1) Branca (2) Negra (3) Parda (4) Amarela ____|____|
6. Profissão atual: (vide tabela no quadro) ____|____|
7. Outras atividades: ____|____|
8. Tempo de evolução da Dermatite (meses): ____|____|

9. Localização

9.1.SEGMENTO CEFÁLICO ____

9.1.1 Pescoço _____

9.1.2 Face: _____

9.1.2.1 Pálpebra ____

9.1.3 Couro cabeludo _____

9.2 MMSS _____

9.2.1 Braço: _____

9.2.2 Axila _____

9.2.3 Antebraço _____

9.2.4 Punhos _____

9.2.5 Mãos _____

9.2.5.1 Dorso ____

9.2.5.2 Palmas ____

9.2.5.3 Dedos (d) ____

9.2.5.4 dedos (p)____

9.3 TRONCO _____

9.3.1 R.ternal _____

9.3.2 R. mamária ____

9.3.3 Flanco _____

9.3.4 R. escapular ____

9.3.5 R. lombar _____

9.4 ABDOME: _____

9.5 R..INGUINAL _____

9.6 R. GENITAL _____

9.7 R. GLÚTEA _____

9.8 MMII _____

9.8.1 Coxa _____

9.8.2 Perna _____

9.8.3 Pés _____

9.8.3.1 Dorso ____

9.8.3.2 Planta _____

9.8.3.3 Dedos _____

10. Dermatose Relacionada com a Profissão (1) Sim (2) Não ____|____|

11.1 Antecedentes de Atopia (1) Pessoal

(2) Familiar

(3) Pessoal e Familiar _____|_|

12.2 Medicamentos Utilizados: (1) Tópicos (2) Sistêmicos (3) Ambos
 _____|_|

12.3 Quais: _____.

12.4 Material / substâncias suspeitas: _____

13. TESTES DE CONTATO

Substância	48 hs	96hs	Substância	48hs	96hs
1- Antraquinona			6- Propilenoglicol		
2- Bálsamo do Peru			7- Butilfenol p-terciário		
3-PPD-MIX			8- Neomicina		
4- Hidroquinona			9- Irgasan		
5-Bicromato de potássio			10- Kathon CG		

Substância	48 hs	96hs	Substância	48hs	96hs
11- Cloreto cobalto			16- MBT		
12-Lanolina			17- Benzocaína		
13-Tiuram-mix			18- Quartenium15		
14- Etilenodiamina			19- Quinolina		
15-Perfume-mix			20-Nitrofurazona		

Substância	48 hs	96hs	Substância	48hs	96hs
21- Parabenos			26-Prometazina		
22- Resina-epoxi			27- Sulfato de níquel		
23-Timerosol			28- Colofonia		

15. Retorna após 30 dias: Paciente melhorou: (1) Sim (2) Não _____|_|

16. Teste de contato: NÃO Relevante : _____

17. Teste de contato relevância anterior: _____

18. Teste de contato relevância atual : _____

19. SPE : SIM { } Não { }

20. Substâncias com testes positivos na segunda testagem:

21. Outras observações:

22. Etiologia da dermatite de contato

Calçados _____
 Cosméticos _____
 Equipamentos _____
 Luvas _____
 Medicamentos _____
 Metais _____
 Plantas _____
 Roupas _____
 Outros _____

Anexo E Distribuição dos pacientes conforme idade, sexo, testes de contato positivos, testes de contato relevantes, testes de contato não relevantes

PACIENTE	IDADE	SEXO	COR	DIAGNÓSTICO	TESTES RELEVANTES	TESTES NÃO RELEVANTES
1	5	M	B	DA		
2	11	F	B	DA		
3	12	F	B	DA		TIMEROSOL / PPD-MIX
4	3	M	P	DA		
5	8	F	B	DA		
6	12	M	B	DA		
7	3	M	B	DA		NIQUEL
8	12	F	P	DA		
9	9	F	P	DA		
10	10	M	B	DA		PARAFENILENODIAMINA
11	5	F	B	DA		TIMEROSOL / PARAFENILENODIAMINA
12	6	F	B	DA		
13	3	F	B	DA		
14	7	M	N	DA		
15	5	F	P	DA		
16	7	F	N	DA		TIMEROSOL
17	6	F	B	DA		
18	6	M	B	DA		
19	12	F	B	DA		TIMEROSAL
20	12	F	B	DA		
21	11	F	B	DA		
22	6	F	B	DA		
23	12	F	N	DA		
24	12	F	B	DA		COLOFONIA
25	7	F	P	DA		
26	4	M	P	DA + DCA	QUATERNIUM 15	NIQUEL
27	10	F	B	DA + DCA	QUATERNIUM 15	
28	6	M	B	DA + DCA	HIDROQUINONA E NEOMICINA	
29	12	F	B	DA + DCA	NIQUEL / COBALTO	TIMEROSOL / TRIETANOLAMINA
30	6	F	P	DA + DCA	QUATERNIUM 15 E NIQUEL	
31	8	F	B	DA + DCA	FORMALDEIDO / TOLUENO	
32	6	M	B	DA + DCA	NIQUEL / COBALTO	TIMEROSAL
33	12	F	N	DA + DCA	NEOMICINA / NIQUEL	
34	12	F	P	DA + DCA	COLOFONIA	
35	3	M	P	DA + DCA	NIQUEL/COBALTO/ PROMETAZINA	CARBA-MIX
36	9	F	P	DA + DCA	NIQUEL	TEREBINTINA / PPD-MIX

continua

continuação

PACIENTE	IDADE	SEXO	COR	DIAGNÓSTICO	TESTES RELEVANTES	TESTES NÃO RELEVANTES
37	3	M	B	DA + DCA	NEOMICINA	NIQUEL / TIMEROSOL
38	3	M	B	DA + DCA	NEOMICINA	PARAFENILENODIAMINA
39	3	M	B	DA + DCA	PROPILENOGLICOL/ BICROMATO/ NITROFURASONA	
40	4	M	B	DA + DCA	PROMETAZINA	TIMEROSOL
41	10	F	N	DA + DCA	NIQUEL	
42	7	F	B	DA + DCA	NEOMICINA	
43	9	F	B	DA + DCA	NIQUEL / NEOMICINA	
44	4	M	P	DA + DCA	COLOFONIA/ COBALTO	BENZOCAINA
45	12	F	B	DCA	NIQUEL / TIMEROSOL	
46	11	M	P	DCA	PROPILENOGLICOL	
47	12	F	B	DCA	TOLUENO / TIMEROSOL/ NIQUEL	
48	12	F	P	DCA	TOLUENO E NIQUEL E PERFUME-MIX	
49	8	F	B	DCA	NIQUEL	
50	10	F	B	DCA	NEOMICINA	
51	8	F	P	DCA	PARAFENILENO E BICROMATO	
52	12	F	N	DCA	NIQUEL	CARBA-MIX
53	3	F	B	DCA	IRGASAN / PARAFENILENO / NIQUEL	
54	2	F	P	DCA	BUTILFENOL PARA TERCIÁRIO	
55	12	F	P	DCA	PERFUME-MIX/ QUINOLINA / TIMEROSOL	
56	11	M	N	DCA	BALSAMO DO PERU	PPD-MIX
57	4	F	B	DCIP		
58	3	F	B	DCIP		
59	8	F	P	DCIP		
60	10	F	P	DCIP		
61	12	M	B	DCIP		
62	8	F	B	DCIP		

*sexo F:feminino e M: masculino

** cor B:branco, P: pardo: N: negro

REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

- Adams RM, Fischer T. Diagnostic patch testing. In Adams RM. *Occupational skin disease*. 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders; 1990. P.223-253.
- Addor FAS, Aoki V. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras Dermatol* 2010; 85(2):184-94.
- Aoki V, Cestari SCP. Fisiopatologia. In: Pires MC, Cestari SCP. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005. 61-71.
- Barros MA, Baptista A, Correia TM, Azevedo F. Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis*. 1991; 25: 156-159.
- Beattie PE, Green C, Lowe G, Lewis-Jones MS. Which children should we patch test? *Clin Exp Dermatol*. 2006; 32: 6–11.
- Belhadjali H, Mohamed M, Youssef M, Mandhouj S, Chakroun M, Zili J. Contact sensitization in atopic dermatitis: results of a prospective study of 89 cases in Tunisia. *Contact dermatitis*. 2008; 56:188-189.
- Brasch J, Geier J: Patch test results in school children. *Contact Dermatitis*. 1997;37: 286-293.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação [texto na internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2008. Disponível em http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_pos-vacinacao.pdf
- Breithaupt A, Jacob SE. Thimerosal and the relevance of patch-test reactions in children. *Dermatitis*. 2008; 19(5):275-7.
- Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27:128-37.
- Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics*. 2000; 105(1): 1-4.
- Buckley DA, Rycroft RJGY, White IR, Mcfadden JP. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 986-9.

Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde. Descritores em Ciências da Saúde – DeCS. São Paulo: BIREME; 1999. Disponível em: URL: <http://www.bireme.br/decs>

Cestari SCP, Pires MC. Barreira cutânea. In: Pires MC, Cestari SCP. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005. 39-47.

Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C, Pollock B, Clark SM. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *Br J Dermatol* 2006; 154: 114-117.

Cohen DE, Jacob SE. Allergic Contact Dermatitis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AM, Leffel DJ. *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. USA: McGraw Hill; 2008. v1, p.135-46.

Conti A, Motolese A, Manzini BM, Seidenari S. Contact sensitization to preservatives in children. *Contact dermatitis*. 1997;37: 35-52.

Cooper KD, Stevens SR. T cells in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S10-2.

Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, Hadgraft J, Lane ME, Moustafa M, Guy RH, MacGowan AL, Tazi-Ahnini, Ward SJ. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1892-1908.

De Groot A. The frequency of contact allergy in atopic patients with dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1990; 22: 273-7.

De Waard – van der Spek, Orange A P. Patch tests in children with suspected allergic contact dermatitis: a prospective study and review of the literature. *Dermatology*. 2009; 218: 119-125.

Duarte I. Síndrome da pele excitada. *An Bras Dermatol*. 1995; 70(2): 153-62.

Duarte I. Síndrome da pele excitada [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo; 2000.

Duarte I, Amorim JR, Perázzio EF, Schmitz Junior, R. Dermatite de contato por metais: prevalência de sensibilização ao níquel, cobalto e cromo. *An Bras Dermatol*. 2005a; 80(2):137-42.

Duarte I, Buense R, Kobata CM, Lazzarini R. Dermatite de contato. São Paulo: Segmento farma; 2005b.

Duarte I, Kobata CM, Lazzarini R. Contact Dermatitis in Adolescents. *Am J Contact Dermat*. 2003; 14(4):200-204.

Duarte I, Kobata CM, Lazzarini R. Dermatite de contato em idosos. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2007;35:275-279.

Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 1088-95.

Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermatol* 1999;10:119-26.

Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Allergic contact dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 42-46.

Forte WCN. *Imunologia do básico ao aplicado*. São Paulo: Artmed; 2007, Cap 18, p.255-263: Hipersensibilidade celular – Dermatite de contato alérgica.

Giordano-Labadie F, Rance F, Pellegrin F, Bazex J, Dutau G, Schwarze P. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis*. 1999; 40: 192-195.

Giust F, Massone F, Bertoni L, Pellacani G, Seidenari S. Contact sensitization to disperse dyes in children. *Pediatr Dermatol*. 2003; 20(5):393-397.

Gonzalez Otero F, Pierini A. Consenso Latinoamericano de dermatite atópica. 2004

Goon ATJ, Goh CL. Patch Testing of Singapore Children and Adolescents: Our Experience over 18 Years. *Pediatric Dermatology*. 2006; 23 (2): 117–120.

GBEDC (Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato): Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria padrão brasileira de testes de contato. *An bras Dermatol*. 2000; 75(2): 147-156

Hammonds LM, Hall V G, Yiannias J A. Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 271-274.

Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 111-117.

Jacob SE, Brod B, Crawford GH. Clinically relevant patch test reactions in children – a United States based study. *Pediatric Dermatology*. 2008; 25(5): 520-7.

Jacob SE, Steele T, Brod B, Crawford G H. Dispelling the myths behind pediatric patch testing – experience from our tertiary care patch testing centers. *Pediatric Dermatology*. 2008; 25(3): 296-300.

Johnke H, Norberg LA, Vach W, Bindslev-Jensen C, Host A, Andersen KE. Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants. *Contact dermatitis*. 2004; 51:141-147.

Kang K, Poster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. Atopic dermatitis, papulosquamous and eczematous disorders. In *Dermatology*. First ed. London. Editors: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Mosby; 2003. 199-214.

Katsarou A, Koufou V, Armenaka M, Kalogeromitros D, Papanayatou G, Varelzidis A. Patch tests in children: a review of 14 years experience. *Contact Dermatitis*. 1996;34:70-71.

Klas PA, Corey G, Storrs FJ, Chan SC, Hanifin JM. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis*. 1996; 34:121-124.

Leiferman KM. A role for eosinophils in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S 21-4.

Leung DYM. Atopic dermatitis and the immune system: the role of superantigens and bacteria. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45: S 13-6.

Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest*. 2004; 113(5): 651-7.

Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:S1-12

Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Atopic dermatitis (Atopic Eczema). In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AM, Leffel DJ. *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. USA: McGraw Hill; 2008. v1, p. 146 – 58.

Lewis VJ, Statham BN, Chowdhury MMU. Allergic contact dermatitis in 191 consecutively patch tested children. *Contact Dermatitis*. 2004; 51(3):155-6.
Lim HW. Abnormal Responses to ultraviolet radiation: Photosensitivity induced by exogenous agents. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AM, Leffel DJ. *Dermatology in General Medicine*. 7th ed. USA: McGraw Hill; 2008. v1, p. 828-34.

Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S. Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15(1): 12-17.

Mark BJ, Slavin RG. Allergic contact dermatitis. *Med Clin N Am*. 2006; 90:169-85.

Molin S, Vollmer S, Weiss EH, Ruzicka T, Prinz JC. Filaggrin mutations may confer susceptibility to chronic hand eczema characterized by combined allergic and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2009; 161:801-807.

Morris SD, Rycroft R J G, White I R, Wakelin S H, Macfadden J P M. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1047-1051.

Mortz CG, Andersen K E. Allergic contact dermatitis in children and adolescents. *Contact Dermatitis* 1999; 41:121:130.

Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Nickel sensitization in adolescents and association with ear piercing, use of dental braces and hand eczema. *Acta Derm Venereol*. 2002;82: 359-64.

Mowad CM, Marks Jr JG. Allergic Contact Dermatitis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 2nd ed. Spain: Mosby; 2003. 209-22.

Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas J F. Allergic and irritant contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2009; 19(4):325-32.

Novak N, Bieber T, Leung DYM. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 112:S128-39.

Onder M e Adisen E. Patch test results in a Turkish paediatric population. *Contact Dermatitis*. 2008;58:63-65.

O'Regan GM, Sandilands A, Mc Lean I, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:689-93.

Pambor M, Krüger G, Winkler S. Results of patch testing in children. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 326-328.

Pires MC, Cestari SCP. Definição e epidemiologia. In: Pires MC, Cestari SCP. *Dermatite atópica*. Rio de Janeiro: Diagraphic; 2005. 15-26.

Romaguera C, Vilaplana J. Contact dermatitis in children: 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis*. 1998; 39:277-280.

Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. *Contact dermatitis*. 1999; 40: 232-235.

Rudzki E, Rebandel P. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1996; 34:66-67.

Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M, Berard F, Kaiserlian D, Nicolas JF. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2004;14:284-95.

Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3ª Ed. São Paulo: Artes médicas; 2007. Cap 17, p.189-226: Erupções eczematosas.

Seidenari S, Giusti F, Pepe P, Mantovani L. Contact Sensitization in 1094 Children Undergoing Patch Testing over a 7-Year Period. *Pediatric Dermatology*. 2005; 22 (1) 1–5.

Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Patch testing in children and adolescents: five years' experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 37: 964-8.

Silverberg NB, Licht J, Friedler S, Sethi S, Laude TA. Nickel Contact Hypersensitivity in Children. *Pediatric Dermatology*. 2002; 19(2): 110–113.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Censo dermatológico [texto da internet]. Rio de Janeiro: 2006. Disponível em www.sbd.org.br/medicos/atualidade/censo_dermatologico2006.pdf.

Stables G I, Forsyth A, Lever RS. Patch testing in children. *Contact dermatitis*. 1996; 34: 341-344.

Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999; 41:177-80.

Uehara M, Sawai T. A longitudinal study of contact sensitivity in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 1989; 125: 366-8.

Wantke F, Hemmer W, Jarisch R, Götz M. Patch test reactions in children, adults and the elderly. *Contact dermatitis*. 1996, 34(5): 316-319.

Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, Klopp N, Wagenpfeil S, Zhao Y, Liao H, Lee SP, Palmer CNA, Jenneck C, Maintz L, Hagemann T, Behrendt H, Ring J, Nothen MM, McLean I, Novak N. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allerg Clin Immunol* 2006; 118:214-9.

Weston WL. Contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9:372-376.

Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, Kloepper S, Carreon L, Toth S, Bullard D, Harper K, Martinez S. Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 1986; 78(6): 1070-4.

Williams HC. Epidemiology of Atopic Dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25:522-9.

Zug K A, McGinley – Smith D, Warshaw E M, Taylor J S, Rietschl R L, Maibach H I, Belsito D V, Fowler Jr J F, Storrs F J, et al. Contact allergy in children referred for patch testing. *Arch Dermatol*. 2008; 144(10): 1329-1336.