



Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho

Alergia ao Kathon CG/metilisotiazolinona: aspectos clínicos, sociodemográficos e ocupacionais de uma epidemia no Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2020

Ana Luzia Castro Fernandes Villarinho

Alergia ao Kathon CG/metilisotiazolinona: aspectos clínicos, sociodemográficos e ocupacionais de uma epidemia no Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental. Linha de Pesquisa: Exposição a agentes químicos, físicos e biológicos e efeitos associados na saúde humana e animal.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Liliane Reis Teixeira

Rio de Janeiro

2020

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

V722a Villarinho, Ana Luiza Castro Fernandes.
Alergia ao Kathon CG/metilisotiazolinona: aspectos clínicos,
sociodemográficos e ocupacionais de uma epidemia no Rio de Janeiro /
Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho. — 2020.

172 f.: il. color.; graf.; tab.

Orientadora: Liliane Reis Teixeira.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de
Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.

1. Dermatite de Contato. 2. Alergia e Imunologia. 3. Indústria
Cosmética. 4. Vigilância em Saúde Pública. 5. Transtornos de
Fotossensibilidade. 6. Saúde do Trabalhador. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.97098153

Ana Luzia Castro Fernandes Villarinho

Alergia ao Kathon CG/metilisotiazolinona: aspectos clínicos, sociodemográficos e ocupacionais de uma epidemia no Rio de Janeiro

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental. Linha de Pesquisa: Exposição a agentes químicos, físicos e biológicos e efeitos associados na saúde humana e animal.

Aprovada em: 20 de março de 2020

Banca Examinadora

Prof.^a Dr.^a Nurimar Conceição Fernandes
(Universidade Federal do Rio de Janeiro)

Prof. Dr. Eduardo Costa de Freitas Silva
(Universidade do Estado do Rio de Janeiro)

Prof. Dr. Octavio Augusto França Presgrave
(Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/FIOCRUZ)

Prof. Dr. Josino Costa Moreira
(Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca /FIOCRUZ)

Prof.^a Dr.^a Liliane Reis Teixeira
(Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca /FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

2020

Dedico esta tese a todos os pacientes com dermatoses alérgicas, cujos sofrimento e limitações impostos pela doença me motivaram a desenvolver este trabalho.

AGRADECIMENTOS

A Deus por se fazer presente nos momentos bons e nos mais difíceis da minha vida.

À professora Liliane Reis Teixeira, minha orientadora, que com suas palavras e conhecimento norteou de forma precisa o desenvolvimento deste trabalho.

À amiga Graça Mota que generosamente ensinou-me a arte das dermatoses ocupacionais e participou ativamente de todas as etapas dessa dissertação.

Ao meu marido João Felipe Villarinho, que com seu estímulo e companheirismo sempre me apoiou para seguir em frente.

À minha filhota Luana, que mesmo ainda dentro da barriga, já é fonte de inspiração e estímulo na minha vida.

Aos meus pais, Aristides e Luiza, e as minhas irmãs, Carol e Natalia, pelo amor incondicional, apoio e compreensão da ausência relativa nestes anos dedicados ao desenvolvimento da tese.

Aos meus sogros Jorge e Jurema, meus cunhados, Maria Carolina e João Leonardo, e meus sobrinhos Nuno e Victor, pelo acolhimento e por me trazerem tantas alegrias.

Ao Dr Sérgio Silva, por sempre apoiar o meu trabalho e permitir o desenvolvimento de parte desta tese no Serviço de Dermatologia do IMS.

Ao professor Iuri Costa Leite pela ajuda e revisão do artigo.

Aos meus amigos e colegas de trabalho do CESTEHE pela torcida constante, especialmente à Wilma D'Élia, Thelma Pavesi, Márcia Soalheiro, Fernanda Baptista e Luiza Lopes.

RESUMO

Preservativos são substâncias adicionadas aos cosméticos com o objetivo de inibir o crescimento de microrganismos, aumentando a vida útil do produto e reduzindo o risco de infecções. Desde 2010, tem-se notado em todo o mundo o aumento epidêmico da taxa de sensibilização ao conservante metilisotiazolinona. Embora este preservativo seja encontrado também em produtos de uso industrial, de limpeza e tintas, sabe-se que a epidemia atual está associada à sua aplicação em cosméticos, seja de forma isolada ou associada a metilcloroisotiazolinona, quando recebe o nome de Kathon CG. No Brasil, a legislação sanitária permite a utilização da metilisotiazolinona em cosméticos na concentração de até 100 ppm e não há inquéritos epidemiológicos para avaliar uma possível epidemia de sensibilização. Esta tese de doutorado, desenvolvida no formato de artigos, objetivou analisar o perfil de sensibilização a estas isotiazolinonas no país e os impactos na esfera ocupacional e na alergia aos cosméticos. Através de um estudo seccional, realizado com 768 pacientes submetidos ao teste de contato entre 2013-17, evidenciou-se que 21,7% dos casos foi positivo para o Kathon CG, enquanto entre os 303 que testaram a metilisotiazolinona, 26,6% (2016-17) tiveram teste positivo, este último um dos maiores índices descritos na literatura. O sexo feminino apresentou maior chance de alergia a MI/Kathon CG e fotossensibilidade foi observada em 42% dos casos. A dermatite de contato alérgica a cosméticos foi diagnosticada em 251 (32,7 %) pacientes, sendo que entres estes, 60% era sensibilizado ao Kathon CG. Considerando os 217 casos ocupacionais da amostra, 31,3% era alérgico a metilisotiazolinona/Kathon CG. Dentre estes, as profissões mais prevalentes foram atividades domésticas (30,9%) e relacionada a limpeza (30,9%). Embora o acometimento de profissões associadas a tintas não tenha sido relevante neste estudo, a análise das fichas de composição química de diversas tintas comercializadas no país evidenciou altas concentrações de isotiazolinonas nas fórmulas. Os dados apresentados reforçam a necessidade da discussão dos limites tolerados de metilisotiazolinona em cosméticos nacionais, já proibida em produtos sem enxague no continente europeu, e das estratégias de cosmetovigilância no país.

Descritores: dermatite de contato; alergia e imunologia; indústria cosmética; vigilância em saúde; transtornos de fotossensibilidade; saúde do trabalhador

ABSTRACT

Preservatives are substances added to cosmetics in order to inhibit the growth of microorganisms, increasing the product's shelf life and reducing the risk of infections. Since 2010, an epidemic increase in the sensitization rate to preservative methylisothiazolinone has been noted worldwide. Although this preservative is also found in paints, industrial and cleaning products, the current epidemic is associated with its application in cosmetics, either alone or in combination with methylchlorisothiazolinone, known as Kathon CG. In Brazil, health legislation allows the use of methylisothiazolinone in cosmetics up to 100 ppm and there are no epidemiological surveys to assess a possible epidemic of sensitization. This doctoral dissertation, developed in the format of articles, aimed to analyze the profile of sensitization to these isothiazolinones in the country and the impacts on the occupational sphere and allergy to cosmetics. A cross-sectional study of 768 patients who were patch tested between 2013-17 showed that 21.7% of the cases were positive for Kathon CG, while among the 303 who tested methylisothiazolinone, 26.6 % (2016-17) had a positive result, the latter one of the highest rates described in the literature. Females had a higher chance of allergy to MI / Kathon CG and photosensitivity was observed in 42% of the cases. Cosmetic allergic contact dermatitis was diagnosed in 251 (32.7%) patients, of which 60% were sensitized to Kathon CG. Considering the 217 occupational cases in the sample, 31.3% were allergic to methylisothiazolinone / Kathon CG. Among these, the most prevalent professions were domestic activities (30.9%) and cleaning (30.9%). Although the involvement of paint-related professions was not relevant in this study, the analysis of chemical composition sheets of several inks marketed in the country showed high concentrations of isothiazolinones in the formulas. The data presented reinforce the need to discuss the tolerated limits of methylisothiazolinone in national cosmetics, already banned in products rinse-off in Europe, and the strategies of cosmetovigilance in the country.

Keywords: Contact dermatitis. Allergy and immunology. Cosmetic industry. Public health surveillance. Photosensitivity disorders. Occupational health.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estruturas química das isotiazolinonas.....	18
Figura 2 -	Técnica de realização do <i>local lymph node assay</i>	32
Figura 1, Artigo 1-	Fluxograma de busca na literatura e inclusão de artigos	50
Figura 1, Artigo 4 -	Prevalência de testes de contato positivos para isotiazolinonas entre 2013-2017	107
Figura 2, Artigo 4 -	Fotoeczema induzido pela metilisotiazolinona	109

LISTA DE TABELAS

Tabela 1, Artigo 1 -	Concentrações toleradas de metilisotiazolinona e Kathon CG em diversos países e blocos comerciais segundo o tipo de cosmético (com ou sem enxague)	58
Tabela 1, Artigo 2 -	Características demográficas e clínicas dos pacientes com dermatite de contato alérgica a cosméticos, segundo o índice MOAHLFA	76
Tabela 2, Artigo 2 -	Prevalência de testes de contato positivos e relevância clínica atual de alérgenos de cosméticos presentes na bateria padrão e dos elementos constituintes da bateria de cosméticos	77
Tabela 3, Artigo 2 -	Rendimento dos testes de contato realizados com cosméticos <i>in natura</i>	79
Tabela 4, Artigo 2 -	Associação entre localização das lesões e os alérgenos mais prevalentes por segmento corporal das baterias padrão e de cosméticos brasileiras, que apresentaram relevância clínica atual	80
Tabela 1, Artigo 3 -	Prevalence of positive tests for methylisothiazolinone 0.2% and Kathon CG 0.5% and 0.02%, in 2016 and 2017.....	98
Tabela 1, Artigo 4 -	Parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes com teste de contato positivo para metilisotiazolinona ou Kathon CG entre 2013-2017	107
Tabela 2, Artigo 4 -	Áreas corporais acometidas nos pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona/ Kathon CG	108
Tabela 3, Artigo 4 -	Cosméticos e produtos de limpeza suspeitos de sensibilização entre os alérgicos a isotiazolinonas.....	110
Tabela 4, Artigo 4 -	Resultado dos testes de contato com os cosméticos próprios dos pacientes entre os alérgicos a MI/Kathon CG.....	111
Tabela 1, Artigo 5 -	Profissões mais prevalentes submetidas ao teste de contato, positividade do teste para MI/Kathon CG e índice MOAHLFA da população sensibilizada às isotiazolinonas	135
Tabela 2, Artigo 5 -	Localização das lesões nos casos de dermatite de contato alérgica a isotiazolinonas comnexo ocupacional	136
Tabela 3, Artigo 5 -	Associação entre as profissões e a sensibilização a MI/Kathon CG entre os portadores de dermatose ocupacional	137

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fontes de contato com isotiazolinonas (MI/MCI/BIT/OIT), excluindo-se os cosméticos	16
Quadro 2	Fontes pouco usuais de contato com MI ou Kathon CG em cosméticos e outros produtos	17
Quadro 3	Classificação do Potencial Relativo de Sensibilização Cutânea de acordo com o valor do EC3 do LLNA	33
Quadro 1, Artigo 1 -	Descrição da pesquisa bibliográfica estruturada segundo os princípios da STARLITE	48
Quadro 1, Artigo 5 -	Análise das FISPQs de tintas comercializadas no país quanto a presença de alguma isotiazolinona e sua concentração	140

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BBIT	Butilbenzisotiazolinona
BIT	Benzisotiazolinona
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CCET	<i>Cumulative Contact Enhancement Test</i>
Cd	Cádmio
Cesteh	Centro de Estudos em Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana
CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
Co	Cobalto
Cr	Cromo
Da	Dalton
DCA	Dermatite de Contato Alérgica
DCI	Dermatite de Contato Irritativa
DCOIT	Dicloroetilisotiazolinona
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DNCB	Dinitroclorobenzeno
DRT	Dermatologia Relacionada ao Trabalho
EA	Eventos Adversos
EC	<i>European Commission</i>
EPI	Equipamento de Proteção Individual
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
ESSCA	<i>European Surveillance System on Contact Allergies</i>
EUA	Estados Unidos da América
FCA	<i>Freund's Complete Adjuvante</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FISPQ	Ficha de Informação de Segurança para Produtos Químicos
FTC	<i>Federal Trade Commission</i>
GBEDC	Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato
GPMT	<i>Guinea Pig Maximization Test</i>
HRIPT	<i>Human Repeated Insult Patch Tests</i>
IC95%	Intervalo de Confiança 95%
ICCR	<i>International Cooperation on Cosmetics Regulation</i>
ICDRG	<i>International Contact Dermatitis Research Group</i>
IQ	Intervalo interquartil
LLNA	<i>Local Lymph Node Assay</i>
MBIT	Metilbenzisotiazolinona
MCI	Metilcloroisotiazolinona
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line</i>
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MEST	<i>Mouse Ear Swelling Test</i>
MHC	Major Histocompatibility Complex
MI	Metilisotiazolinona
MIF	<i>Macrophage Migration Inhibition Factor</i>
MMSS	Membros Superiores
MMII	Membros Inferiores

MS	Ministério da Saúde
NACDG	<i>North America Contact Dermatitis Group</i>
Ni	Níquel
NOTIVISA	Sistema de Notificações para Vigilância Sanitária
OECD	<i>Organisation for Economic Co-operation and Development</i>
OIT	Octilisotiazolinona
OR	<i>Odds Ratio</i>
Pb	Chumbo
PPD	Parafenilenodiamina
ppm	Parte por milhão
PVC	Polivinil
QT	Queixas Técnicas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
ROAT	<i>Repeated Open Application Test</i>
SCCNFP	<i>Scientific Committee on Cosmetics and Non-Food Products</i>
SCCS	<i>Scientific Committee on Consumer Safety</i>
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SI	<i>Stimulation Index</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TiO ₂	Dióxido de Titânio
UE	União Europeia
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	O preservativo Metilisotiazolinona/Kathon CG e suas aplicações	15
2.1.1	Reações cruzadas entre as isotiazolinonas	16
2.2	A primeira epidemia de dermatite de contato alérgica ao Kathon CG.....	19
2.3	A epidemia de dermatite de contato alérgica à metilisotiazolinona e o impacto mundial	20
2.4	A epidemia no Brasil	20
2.5	Apresentações clínicas da alergia ao Kathon CG/MI	21
2.6	Dermatites de contato alérgica aos cosméticos	22
2.6.1	Fisiopatogenia da dermatite de contato alérgica	25
2.6.2	Diagnósticos da dermatite de contato alérgica	27
2.7	Testes para avaliação do risco de sensibilização cutânea de substâncias químicas utilizadas em cosméticos	29
2.8	Aspectos ocupacionais relacionados à epidemia de alergia ao Kathon CG/MI	33
2.8.1	A presença de isotiazolinonas em tintas	34
3	OBJETIVOS	36
3.1	Objetivo geral	36
3.2	Objetivos específicos	36
4	METODOLOGIA	38
4.1	Critérios de inclusão e exclusão	38
4.2	Cálculo amostral	38
4.3	Técnica do teste de contato epicutâneo	39
4.4	Análise dos dados	40
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
5.1	Desafios da cosmetovigilância no Brasil diante da epidemia mundial de alergia ao preservativo metilisotiazolinona: revisão de escopo	42
5.2	Aplicação das baterias de teste de contato brasileiras no diagnóstico de dermatite de contato alérgica a cosméticos	70
5.3	Allergic Contact Dermatitis and Photosensitivity to Methylisothiazolinone/Kathon CG - Portrait of an Epidemic in Brazil	96
5.4	Estudo Seccional da epidemia de dermatite de contato alérgica ao Kathon CG/metilisotiazolinona no Brasil	101
5.5	Dermatite de contato alérgica a metilisotiazolinona e Kathon CG – estudo seccional dos impactos de uma epidemia na Saúde do Trabalhador no Rio de Janeiro	128
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	148
	REFERÊNCIAS	150
	ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	165

1 INTRODUÇÃO

O aumento de casos de dermatite de contato alérgica (DCA) à metilisotiazolinona (CAS no. 2682-20-4) (MI), um preservativo amplamente utilizado em cosméticos, deixou a comunidade científica em alerta na última década. Estudos epidemiológicos realizados na Europa demonstraram o crescimento epidêmico das taxas de sensibilização a este conservante. Uma epidemia pode ser definida quando se observa um aumento, frequentemente rápido, de uma doença na comunidade, acima do que é esperado na área. A magnitude dos índices fez com que nos Estados Unidos da América (EUA), a MI fosse eleita o alérgeno do ano pela *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) no ano de 2013 (AERTS et al., 2017; AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015; CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013; CDC, 2012).

Apesar do início da detecção de casos a partir de 2010, inquéritos realizados nos últimos anos evidenciaram a manutenção dos altos índices de sensibilização a este preservativo (AERTS et al., 2017). Taxas de sensibilização para um preservativo específico maior do que 2-3% deve ser um sinal de alerta de que esteja ocorrendo um aumento inesperado de DCA (WILKINSON et al., 2002). Na avaliação dos testes de contato realizados no EUA pelo NACDG, no período de janeiro de 2015 a fevereiro de 2017, a MI foi o segundo alérgenos mais prevalente (13,4%), atrás apenas do sulfato de níquel (17,5%) (DEKOVEN et al., 2018). Já no continente europeu, em publicação recente a respeito da epidemia na Croácia, evidenciou-se que a MI foi positiva em 13,2% dos 798 pacientes testados entre os anos de 2015 e 2016 (LJUBOJEVIĆ HADŽAVDIĆ et al., 2018). No Brasil, ainda há poucos trabalhos sobre a sensibilização a MI, a despeito da utilização desta substância isolada ou em associação a metilcloroisotiazolinona (MCI) em diversos produtos, sendo que uma possível epidemia de alergia no país ainda não foi estudada em nenhum inquérito epidemiológico. Estudos sobre o perfil de sensibilização a MI ajudarão no entendimento da magnitude da alergia no país e no estabelecimento dos níveis de tolerância deste preservativo nos cosméticos. Uma vez que a bateria padrão de teste de contato deve conter os alérgenos mais prevalentes na comunidade, a avaliação da sensibilização à MI poderá motivar uma modificação na bateria nacional, com impacto na qualidade do

diagnóstico da dermatite de contato, no sistema de cosmetovigilância e melhoria das orientações prestadas ao paciente.

A restrição ao uso de preservativos habituais como os parabenos, formaldeído e mercúrio, que ofereciam riscos à saúde pública e ao meio ambiente, fez crescer a procura por substitutos seguros. As isotiazolinonas surgiram como uma alternativa eficaz, compatível com o ser humano e de menor custo, substituindo os outros conservantes (DE GROOT; HERXHEIMER, 1989). Compreendem uma família de substâncias com alto poder fungicida e bactericida, o que tem motivado seu emprego em diversos produtos. A MI pode ser encontrada em cosméticos de forma isolada ou em associação com a metilcloroisotiazolinona (MCI), quando recebe o nome de *Kathon CG*® (*Dow Chemical Company, Midland, MI, EUA*). Outras isotiazolinonas como a benzisotiazolinona (BIT) e octilisotiazolinona (OIT), além da MI, estão presentes em produtos de uso industrial e tintas, o que amplia a questão da alergia para o campo ocupacional (AERTS et al., 2017). Neste sentido, impõem-se questões sobre o impacto da epidemia na saúde do trabalhador, expostos em diferentes processos de trabalho a isotiazolinonas, e que podem sofrer afastamento das atividades laborativas e até mesmo necessitarem de readaptação profissional. É pertinente também, a discussão sobre os equipamentos de proteção individual mais adequados para a prevenção da sensibilização a estas substâncias ou do agravamento do quadro entre os alérgicos.

Apesar de ser aplicada a diferentes classes de produtos, a maior parte dos casos de DCA na atual epidemia relacionam-se ao uso de cosméticos (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015). O fácil acesso e a ampla utilização destes produtos por todas as faixas etárias podem ter contribuído para as altas taxas de sensibilização ao preservativo MI registrados em vários países no mundo. A sensibilização a esta isotiazolinona impacta o diagnóstico da DCA a cosméticos e salienta o papel das especialidades que lidam com as alergias da pele, como a dermatologia e a alergia e imunologia na detecção precoce e sinalização dos casos. Observa-se assim, que as informações obtidas com o trabalho contribuirão para o planejamento de políticas públicas, subsidiando ainda outras pesquisas nestes tópicos e fomentando discussões sobre a legislação de cosméticos e cosmetovigilância no Brasil. Neste sentido, a análise dos instrumentos de cosmetovigilância no país faz-se necessária para a prevenção deste tipo de epidemia, além de contribuir com as informações que embasarão a legislação de cosméticos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O preservativo Metilisotiazolinona/Kathon CG e suas aplicações

Preservativos ou conservantes são substâncias adicionadas aos cosméticos com o intuito de prevenir a degradação do produto pela ação de microrganismos durante o armazenamento ou uso pelo consumidor (ANVISA, 2012c; ICCR, 2014). Habitualmente os cosméticos possuem uma associação de preservativos e a escolha destes depende principalmente do pH do produto e da atividade aquosa (a_w) (ICCR, 2014).

O Kathon CG, também conhecido como Euxyl K 100, é um conservante com ampla ação bactericida, fungicida e algicida, estável em diferentes pHs. Consiste na mistura de metilcloroisotiazolinona (MCI) e metilisotiazolinona (MI), na proporção fixa 3:1 respectivamente. Estas substâncias têm estrutura química muito semelhante, consistindo em um composto heterocíclico, com anel aromático de nitrogênio e enxofre, e diferindo apenas pela presença de um átomo de cloro na posição 5 do anel isotiazolinona (EPA, 1998). A ligação das pontes N-S ativadas das isotiazolinonas a moléculas nucleofílicas, como proteínas, permite a atividade antimicrobiana da substância, ao tempo que determinam também o seu potencial sensibilizante (HERMAN et al., 2019a).

Tanto o Kathon CG quanto a MI isolada são encontrados em diversos cosméticos, produtos de limpeza, tintas à base de água, fluídos metálicos e emulsões de látex. Outras fontes de contato excluindo-se os cosméticos podem ser vistas no quadro 1, enquanto o quadro 2 inclui fontes pouco habituais. Nos cosméticos, estão presentes em sabonetes, xampus, condicionadores, tinturas e cremes para os cabelos, hidratantes corporais e para as unhas, loções pós-barba, filtro solares, maquiagens, soluções para próteses dentárias, produtos antienvhecimento e até em lenços umedecidos infantis (AERTS et al., 2015a; DE GROOT; HERXHEIMER, 1989; SCHEMAN; SEVERSON, 2016; SCHERRER et al., 2014). Possivelmente, pela ampla ação microbicida, a MI já foi descrita até mesmo em objetos sólidos como armação de óculos e cintas (EL-HOURI et al., 2016; UTER et al., 2012).

QUADRO 1: Fontes de contato com isotiazolinonas (MI/MCI/BIT/OIT), excluindo-se os cosméticos.

Tintas e vernizes à base de água
Colas (Ex: cola de sapatos, papel de parede); removedores de tintas; adesivos e plásticos
Detergentes (industrial e doméstico) (inclui sabão de máquina de lavar-louça, amaciantes); produtos para mascarar odores de roupas e retirar vincos ao passar
Rejunte de pisos e cerâmicas
Produtos para polimento e brilho de barcos e carros
Fluidos metálicos (fluido da refrigeração e óleos)
Indústria de têxteis, couro (calçados) e peles; pigmentos líquidos à base de água; manufatura de carpetes, colchões e (ocasionalmente) luvas
Tintas para impressão e toners
Indústria da borracha (emulsão de látex)
Indústria de plásticos (solução de polímero); utilizado também na manufatura de materiais plásticos (sacos de lixo e tábuas de cortar)
Indústria do papel e papelão (Ex: biocida em polpa de papel e em pigmentos líquidos à base de água)
Pesticidas
Produtos para a manutenção e limpeza da madeira
Uso pela ação bactericida, fungicida e algicida em diversas indústrias (Ex: produção de purificadores de água, ar e leite), além de laboratórios

Adaptado de (AERTS et al., 2017)

2.1.1 Reações cruzadas entre as isotiazolinonas

As reações cruzadas ocorrem quando substâncias estruturalmente semelhantes são capazes de desencadear alergia em indivíduos sensibilizados. Neste caso, em pacientes alérgicos a um produto químico (alérgeno primário), a DCA pode ser desencadeada ou agravada por diversas outras substâncias relacionadas (alérgenos secundários). Em contrapartida, na co-sensibilização, certas substâncias são habitualmente encontradas juntas

em determinados produtos, de forma que a sensibilização a ambas simultaneamente se torna comum (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012).

O estabelecimento de possíveis reações cruzadas entre as isotiazolinonas é relevante pois impacta diretamente na determinação de produtos que possam estar causando ou agravando a alergia cutânea. Dentre elas a MCI é considerada a mais alergênica (GERBERICK et al., 2005) por ser capaz de interagir com grupamentos sulfidrila livres, aminoácidos livres, além de cadeias laterais de histidina e lisina. Estima-se que a sensibilização a MI na epidemia atual seja, na maioria dos casos, resultado de uma reação cruzada entre esta e a MCI (ALVAREZ-SÁNCHEZ et al., 2004).

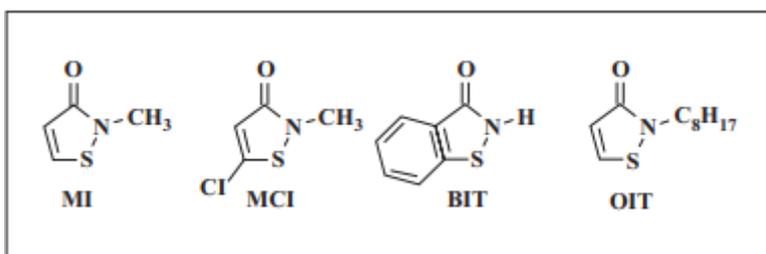
QUADRO 2: Fontes pouco usuais de contato com MI ou Kathon CG em cosméticos e outros produtos

Cosméticos de uso em humanos: sabões sólidos, cremes de mãos, maquiagem líquida (Ex: rímel), lubrificantes, enxaguantes bucais, produtos para a manutenção de próteses
Cosméticos animais: xampu de cachorro
Produtos para passar a ferro
Dispositivos médicos para perda de peso (Ex: Cintos para redução da cintura)
Dispositivos médicos em geral (toalhas úmidas para o cuidado com a pele, gel de ultrassom, produtos para descontaminação por MRSA etc.)
Palmilhas antibacterianas
Travesseiros de gel e colchões de água
Objetos e têxteis “contaminados” com isotiazolinonas, por exemplo, devido a aplicação de detergentes (sofás, assentos sanitários, toalhas, vestuários etc.)
Produtos para jardinagem
Capas antifúngicas para o assento e cinto de segurança dos carros
Materiais radiográficos
Combustíveis (gasolina, diesel)
Móveis de MDF
Drogas: medicamentos para acne e corticosteroides
Produtos a base de couro animal

Adaptado de (AERTS et al., 2017; HERMAN et al., 2019a; SCHEMAN; SEVERSON, 2016)

Sabe-se que a benzisotiazolinona (BIT; CAS no. 2634-33-5) e a octilsotiazolinona (OIT; CAS no. 26530-20-1), apesar de não serem mais habitualmente empregados em cosméticos devido ao risco de sensibilização, são preservativos utilizados de forma crescente em produtos de limpeza doméstica, tintas e fluídos metálicos industriais à base de água (GEIER et al., 2015; HERMAN et al., 2019a). O potencial sensibilizante entre as isotiazolinonas pode ser descrito da seguinte forma: MCI > MI > BIT > OIT (AERTS et al., 2017). As estruturas químicas das isotiazolinonas mais comumente empregadas em produtos de consumo podem ser vistas na figura 1.

FIGURA 1: Estruturas química das isotiazolinonas



Fonte: (AERTS et al., 2017)

MI: metilisotiazolinona; MCI: metilcloroisotiazolinona; BIT: benzisotiazolinona; OIT: octilsotiazolinona

A ocorrência de reações cruzadas entre estas substâncias não é um consenso. Geier et al (2015), após analisarem 3938 pacientes testados com a MI, a OIT e a BIT na Alemanha, concluíram que provavelmente ocorra uma co-sensibilização entre as três. Neste trabalho, menos de 10% dos pacientes sensibilizados a MI eram positivos também para BIT e OIT. Considerando que 50% dos pacientes alérgicos ao OIT e 20.5% dos sensíveis a BIT apresentaram testes positivos para MI, os autores consideraram que pode haver uma reação cruzada entre a OIT e MI (GEIER et al., 2015). Aalto-Korte & Suuronen (2017) descreveram que no Instituto Finlandês de Saúde Ocupacional entre 2012-2017, 647 pacientes foram testados concomitantemente para MI, OIT e BIT. Descreveu-se que 89% (17/19) dos pacientes sensíveis ao OIT também eram alérgicos a MI (AALTO-KORTE; SUURONEN, 2017a). Já entre aqueles que tinham teste positivo para a BIT (9), apenas 33% (3) também eram sensíveis a MI. Os resultados corroboram uma possível reação cruzada entre a MI e

OIT, ao tempo que com a BIT ocorre uma co-sensibilização. Estas variações nos resultados podem ser atribuídas a quantidade de produto testado, sua concentração e às co-exposições (GEIER et al., 2015).

2.2 A primeira epidemia de dermatite de contato alérgica ao Kathon CG

A utilização dos preservativos a base de isotiazolinona teve início por volta do ano de 1970 na Europa sendo aplicado na indústria em geral e na síntese de cosméticos (SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015). O Kathon CG passou a ser adicionado em produtos de consumo a partir de 1980, ao tempo que a BIT já era utilizada desde a década de setenta, sendo responsável pelo primeiro relato de sensibilização a uma isotiazolinona (PEDERSEN, 1976). A partir da década de 80 deste mesmo século, observou-se um aumento exponencial de casos de sensibilização ao Kathon CG, relacionados principalmente ao seu uso em cosméticos do tipo sem enxague (*leave-on*) onde era encontrado na concentração de até 30 ppm. Cosméticos do tipo com enxague (*rinse-off*) também podem causar a DCA, porém geralmente oferecem menor risco (DE GROOT; HERXHEIMER, 1989). O acréscimo do Kathon CG a bateria padrão europeia de teste de contato se deu em 1986 (HUNZIKER, 1992). No período, no continente europeu, 2.9- 8.4% dos testes de contato realizados foram positivos para o Kathon CG, com relevância clínica em 70-80% das vezes. Esta última é estabelecida quando os achados do teste de contato justificam as alterações clínicas atuais ou se relacionam a queixas antigas de sensibilização (relevância passada). Nesta ocasião, atribuiu-se a epidemia a um erro de interpretação dos limites de tolerância ao Kathon CG, uma vez que testes toxicológicos com cobaias e seres humanos já demonstravam o poder de sensibilização desta substância em altas concentrações (DE GROOT; HERXHEIMER, 1989).

Como consequência, na União Europeia, foi estabelecido a partir de 1990 que a concentração de Kathon CG em qualquer cosmético não deveria exceder 15 ppm. De forma mais conservadora, neste mesmo período, a *Cosmetic, Toiletries and Fragrance Association* já recomendava a concentração de no máximo 7,5 ppm para cosméticos sem enxague e 15 ppm apenas para os com enxague (EUROPEAN COMMISSION, 2009). Essa recomendação foi acatada nos EUA (LUNDOV et al., 2011).

2.3 A epidemia de dermatite de contato alérgica à metilisotiazolinona e o impacto mundial

Nos anos seguintes mostrou-se que a porção MCI seria mais reativa e provavelmente a responsável pela primeira epidemia de DCA. Desta forma, a partir do ano 2000 a MI foi liberada para o uso isolado nos produtos industrializados, sem limite de concentração (SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015). No entanto, casos de DCA ocupacional ao MI presente em tintas e colas começaram a ser descritos (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015). Apesar deste cenário, a Europa insistiu no uso da MI em cosméticos e orientou em 2005 que este preservativo fosse utilizado na concentração máxima de 100 ppm. (BURNETT et al., 2010).

Assim, notou-se a partir do ano de 2010 um novo aumento de casos de sensibilização a uma isotiazolinona, neste caso a MI, associado ao seu uso em cosméticos (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015). Como consequência, em 2013 sugeriu-se a introdução da MI na bateria europeia de teste epicutâneo, na concentração 0,2% em meio aquoso, o que permitiu constatar que a nova epidemia era causada por esta substância (BRUZE et al., 2013; GEIER et al., 2012). No período, os países europeus demonstraram um aumento da taxa de sensibilização à MI entre 4,8 a 9,4%, sendo que em países como Portugal e Finlândia, no ano de 2013, 10,9% e 13,20% respectivamente dos testes de contato realizados foram positivos para este preservativo (CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013). Dados mais recentes, indicam que nos EUA entre 2015-17, a MI foi o segundo alérgenos mais prevalente (13,4%) dentre os testes de contato realizados no país, enquanto na Croácia entre 2015-16, esta isotiazolinona foi positiva em 13,2% dos exames (ALVAREZ-SÁNCHEZ et al., 2004).

2.4 A epidemia no Brasil

No Brasil, os rótulos de cosméticos frequentemente apresentam isotiazolinonas na forma de Kathon CG ou MI isolado. Apesar disso, ainda há poucos dados sobre o perfil da epidemia. Destaca-se que uma vez que a bateria de teste de contato brasileira não contempla a MI, não é possível afirmar até o momento que este também é o novo agente da epidemia no país.

Scherrer & Rocha (2014) descreveram que a positividade dos testes ao Kathon CG em um ambulatório de dermatologia geral em Minas Gerais aumentou de 3,35% (2006-09) para 11,14% (2009-12), com predomínio de lesões em mulheres e maiores de 40 anos. No Serviço de Dermatologia Ocupacional do Cesteh/Ensp/Fiocruz que recebe pacientes para investigação de doenças quanto aonexo ocupacional, a análise dos testes de contato demonstrou que no período de 1998-2008 não foi observado nenhum teste positivo para Kathon CG, ao tempo que no ano de 2015, 29,5% dos testes foram positivos para esta substância, com relevância ocupacional em 60% dos casos (dados ainda não publicados). Scherrer et al. (2015) realizaram o teste de contato com a bateria padrão brasileira e a MI a 0,2% no meio aquoso em 23 pacientes e descreveram positividade para ambas as substâncias em 8 pacientes e isolada para o MI em um paciente.

2.5 Apresentações clínicas da alergia ao Kathon CG/MI

A DCA a MI/Kathon CG manifesta-se geralmente na forma de eczema, reação que pode englobar vesiculação, eritema, descamação, edema, liquenificação e prurido, embora reações não eczematosas como a liquenoide também possam ser observadas (MARTIN; RUSTEMEYER; THYSSEN, 2018). Outras apresentações clínicas pouco usuais relacionadas a sensibilização por isotiazolinonas são edema periorbitário simulando angioedema ou o heliotropo da dermatomiosite, reações urticariformes isoladas ou associadas a eczema e pseudolinfoma. As isotiazolinonas na forma de aerodispersóides podem ainda desencadear sintomas relacionados a mucosas como rinite, conjuntivite, asma, além de dermatite de contato sistêmica (AERTS et al., 2013, 2017; SMETS et al., 2018). Nesta última, um paciente previamente sensibilizado por via cutânea a alguma substância, apresenta reação após exposição sistêmica (via oral, retal, intravenosa, intramuscular, inalatória, etc.) ao alérgeno ou químico que possua reação cruzada (AQUINO; ROSNER, 2019).

Os estudos internacionais mostram que a DCA ao Kathon CG/ MI pode acometer a todas as faixas etárias (AERTS et al., 2013; COTTON; DUAH; MATIZ, 2017; MADSEN; ANDERSEN, 2014). Apresenta-se na forma principalmente de eczema subagudo e crônico, acometendo principalmente face e mãos, além de pescoço, região perianal, pernas e pés (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015). Scherrer & Rocha (2014)

relataram em um dos poucos trabalhos sobre o tema no Brasil, um maior acometimento de membros inferiores (20%). Ainda no país, descreveu-se um padrão de lesões tipo “*patch* hipocrômicos”¹ induzidos pela alergia ao Kathon CG, além do predomínio de lesões em áreas fotoexpostas. Esta apresentação clínica foi investigada através da realização de fototeste de contato com Kathon CG, sendo confirmado o padrão de fotoagravamento em três pacientes (PIRMEZ; FERNANDES; MELO, 2015). Ressalta-se que os testes toxicológicos com metilisotiazolinona na concentração de 200 ppm, tanto em cobaias quanto em seres humanos, não demonstraram potencial fototóxico ou fotossensibilizante (BURNETT et al., 2010).

2.6 Dermatites de contato alérgica aos cosméticos

O consumo crescente de cosméticos é observado em todo o mundo, estando muitas vezes atrelado a questões socioculturais, como a disseminação de padrões de beleza (ZARAGOZA-NINET et al., 2016). A busca da sociedade moderna, principalmente do segmento jovem, por melhorias na aparência através do uso de substâncias tóxicas tem impulsionado a produção e a diversificação na indústria de cosméticos (MEHTA; REDDY, 2003). Na Suécia, por exemplo, as vendas de cosméticos aumentaram em 143% no período de 1986 a 2001 (LINDBERG et al., 2004). Estes índices, associados ao livre acesso a estes produtos por todas as faixas etárias, justificam a preocupação quanto aos possíveis impactos na saúde pública dos eventos adversos (CÁCERES GUEVARA; LANG; ARAGÓN NOVOA, 2016).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão responsável pela regulação de cosméticos no Brasil, os define como:

Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o

¹ *Patch* hipocrômicos – lesão elementar cutânea onde se observa alteração da textura da superfície, sem modificações do relevo. Não há equivalente na língua portuguesa e acaba sendo traduzido como “placa”, embora esta última na sua definição implique em alteração de relevo, seja ela uma infiltração ou atrofia.

objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 1976).

A classificação de um produto como cosmético depende da sua função e do local de aplicação (VIGAN; CASTELAIN, 2014), figurando nesta lista itens como hidratantes, perfumes, esmaltes, maquiagem, desodorantes, tinturas e cremes de cabelo, sabonetes, xampus, entre outros. Estes podem ser classificados ainda em produtos sem enxague (*leave-on* ou *stay-on*), que permanecem na pele após a aplicação, ou com enxague (*rinse-off* ou *wash-off*) quando são removidos logo após o uso (GONZÁLEZ-MUÑOZ; CONDE-SALAZAR; VAÑÓ-GALVÁN, 2014).

Os eventos adversos a cosméticos podem ser do tipo dermatite de contato irritativa (DCI), DCA, reações fotoinduzidas, urticária de contato, erupção acneiforme, síndrome de intolerância (síndrome da pele sensível) e efeitos sistêmicos (ANVISA, 2012a; GOOSSENS, 2011; MEHTA; REDDY, 2003). A síndrome da pele sensível consiste em uma reação sensorial cutânea facial desencadeada por fatores ambientais ou produtos que entram em contato com a pele, a exemplo de cosméticos, sem causar qualquer alteração clinicamente visível na maior parte dos casos (DUARTE et al., 2017). Por sua vez, os efeitos sistêmicos são representados pela dermatite de contato sistêmica, observada em indivíduos previamente sensibilizados por via cutânea que ao entrarem em contato com o alérgeno por via inalatória, oral ou parenteral desenvolvem lesões em áreas cobertas como região inguinal e sulco interglúteos (LUNDOV et al., 2014).

Uma dermatite pode ser atribuída ao cosmético se existir uma relação temporal entre a aplicação do produto e a ocorrência dos sintomas, de forma que devem ser excluídos o uso de medicamentos, doenças e o contato com outros químicos. Além disso, o evento deve ser reproduzido através do teste epicutâneo, teste aberto ou outro similar (BERNE et al., 1996).

Entre os eventos adversos, as dermatites de contato são as mais comuns, prevalecendo as reações irritativas em relação as alérgicas (CÁCERES GUEVARA; LANG; ARAGÓN NOVOA, 2016; ZARAGOZA-NINET et al., 2016). Em sua maioria, as DCI são reações leves, que não motivam atendimento nos serviços de saúde e são automedicadas (SAUTEBIN, 2007). Isso acaba contribuindo para a subnotificação de casos e desconhecimento do real impacto das reações adversas aos cosméticos. Já a DCA apresenta um manejo mais complexo, pois frequentemente a apresentação clínica é exuberante e faz-

se necessário identificar o alérgeno, considerando a presença da substância em outras classes de produtos, e possíveis reações cruzadas (ZARAGOZA-NINET et al., 2016). Na literatura, a prevalência de sensibilização a cosméticos varia aproximadamente de 2-4% da população (MEHTA; REDDY, 2003).

Os alérgenos dos cosméticos entram em contato com a pele através de aplicação direta, contato com superfície ocasionalmente contaminada pela substância ou com gotículas e vapores suspensos no ar (aerodispersóides), transferência através das mãos para áreas mais sensíveis (Ex: esmalte), além da interação com outras pessoas que carregam os produtos (Ex: dermatite conúbial) (GOOSSENS, 2011).

A relação de alérgenos depende dos hábitos de consumo de cosméticos do país, de forma que substâncias como o *kajal*, *surma*, *bindi* e *sindoor* são itens quase exclusivos da Índia, enquanto esmaltes e batons são mais observados em países ocidentais (MEHTA; REDDY, 2003).

Os preservativos e as fragrâncias são os principais agentes sensibilizantes entre os cosméticos, embora qualquer constituinte tenha potencial de causar alergia (GOOSSENS, 2011). Os conservantes são substâncias naturais ou sintéticas adicionadas aos cosméticos, produtos de limpeza, medicamentos, entre outros, com o intuito de prevenir a decomposição por ação de microrganismos ou reações químicas indesejadas. No caso dos cosméticos, além de prolongar a vida útil do produto, previnem as infecções associadas ao seu uso na superfície cutânea e mucosas (DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017). Os parabenos são os conservantes mais utilizados, seguido dos liberadores de formaldeído e isotiazolinonas (GONZÁLEZ-MUÑOZ; CONDE-SALAZAR; VAÑÓ-GALVÁN, 2014). Na atualidade, as isotiazolinonas, nas formas de MI e da mistura MCI/MI são os preservativos de cosméticos com a maior taxa de sensibilização na Europa (DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017). Outros preservativos alergênicos são a metildibromoglutaronitrila e o formaldeído (GONZÁLEZ-MUÑOZ; CONDE-SALAZAR; VAÑÓ-GALVÁN, 2014).

Deve ser lembrado ainda, que os cosméticos além de serem utilizados no ambiente domiciliar, são manipulados por profissionais que atuam no setor de beleza. Dessa forma, a dermatite de contato a estas substâncias impacta também a ocorrência de dermatoses ocupacionais, atingindo profissionais como cabelereiros, manicures e maquiadores (MEHTA; REDDY, 2003; VIGAN; CASTELAIN, 2014). Entre os cabelereiros, o eczema das mãos é altamente prevalente e se inicia como uma DCI desencadeada pelo contato recorrente com xampu e água. A presença de dermatite atópica, que acarreta alteração da

barreira cutânea, acaba predispondo ao desenvolvimento da DCI. A DCA também pode ocorrer nestes trabalhadores, tendo como principais alérgenos o PPD e o níquel (MEHTA; REDDY, 2003).

2.6.1 Fisiopatogenia da dermatite de contato alérgica

A DCA é uma doença inflamatória cutânea, imunologicamente mediada, desencadeada por um xenobiótico presente no ambiente e capaz de permear a pele. Na atualidade, reconhecem-se mais de 4.000 substâncias químicas com potencial sensibilizante (ESSER; MARTIN, 2017). São considerados fatores de risco para a sensibilização e elicitação do processo alérgico, o potencial inerente da substância química à sensibilização, a concentração do produto aplicado à pele, a integridade da barreira cutânea, presença de fatores de facilitação da permeação, o tempo de contato com a pele e uma possível predisposição genética (MENNÉ; WAHLBERG, 2002). Vale lembrar que a epigenética, que estuda os elementos ligantes do DNA capazes de alterar a transcrição do gene sem levar a modificações nas sequências dos nucleotídeos, é também um campo promissor no entendimento dos processos de sensibilização e elicitação. À princípio, mecanismos de metilação do DNA, modificação das histonas e regulação por RNA *non-coding* podem alterar a transcrição genética, influenciando o processo de alergia a substâncias químicas. Embora alguns experimentos já demonstrem em modelos animais que o micro-RNA, um tipo de RNA *non-coding*, está elevado em fragmentos de pele sensibilizada pelo DPCP e DNFB, muito ainda tem-se a estudar sobre o papel desses moduladores da transcrição genética na elicitação e sensibilização da DCA, além da sua interação com fatores exógenos (SHANE; LONG; ANDERSON, 2019; VENNEGAARD et al., 2012).

Em relação à fisiopatogenia, a DCA consiste em uma reação imunológica do tipo IV de Gell & Coombs, ou de hipersensibilidade tardia, que envolve citocinas produzidas principalmente no subtipo IVc (perforina, granzima B, FasL) e em menor escala IVa (POSADAS; PICHLER, 2007). A DCA pode ser dividida ainda em pelo menos duas fases: a sensibilização e a elicitação. Em ambas as fases, primariamente, o antígeno deve permear a camada córnea, até chegar a epiderme viável (ROBINSON et al., 2000). Características intrínsecas da substância como o tamanho e o fato de ser lipofílica ou hidrofílica influenciam na capacidade de permeação. Classicamente, tem-se o conhecimento de que apenas

moléculas menores do que 500 Da seriam capazes de permear a camada córnea. No entanto, estudos recentes já demonstraram que moléculas maiores de até 2285.61 Da e até mesmo aquelas altamente hidrofílicas, de alguma forma permeiam a pele e causam a sensibilização (ESSER; MARTIN, 2017). A permeação pode ser facilitada por propriedades irritantes do próprio alérgeno, de outras substâncias químicas simultaneamente presentes ou por alterações de barreira adquiridas ou geneticamente determinadas (ESSER; MARTIN, 2017; LACHAPELLE; MAIBACH, 2012). Entre estas alterações genéticas, tem-se discutido o papel da deficiência de filagrina e da mutação do gene Claudin-1, que participa da formação da adesão celular na epiderme e na camada córnea (*tight junction*) como facilitadores da permeação (ROSS-HANSEN et al., 2013; THYSSEN et al., 2013).

Uma vez na epiderme, estas substâncias, também chamadas de haptenos, precisam se ligar a proteínas da membrana celular ou do meio extracelular, formando um “neo-antígeno” que permite a eliciação da resposta imune específica. Isto é necessário porque geralmente a maior parte dos antígenos é muito pequena para desencadear a resposta imunológica (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012). Estes haptenos podem reagir diretamente com a proteínas cutâneas ou necessitarem de uma metabolização prévia para se tornarem reativos (ROBINSON et al., 2000). Embora modelos animais sugiram que a queratina da epiderme e o *macrophage migration inhibition factor* (MIF) possam ser os ligantes modificadores dos haptenos, ainda não se sabe como essa modificação gera um epítipo reconhecido pelo linfócito T (MARTIN; RUSTEMEYER; THYSSEN, 2018). No caso do fotoeczema, o hapteno necessita da ação da radiação ultravioleta na pele para ser ativado, o que acaba justificando a presença inicial do eczema apenas em áreas fotoexpostas (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012).

Durante a sensibilização, o hapteno conjugado a um peptídeo é fagocitado por células apresentadoras de antígenos cutâneas, como as células de Langerhans. Estas por sua vez, migram através dos vasos linfáticos aferentes até o linfonodo de drenagem local para fazer a apresentação do antígeno, através do receptor de *Major Histocompatibility Complex* (MHC) aos linfócitos T *naive* (HENNINO et al., 2005). Por sua vez, estes linfócitos se diferenciam, tornam-se células de memória, multiplicam-se e se disseminam através da corrente sanguínea para todo o corpo, mas especialmente para o local da permeação cutânea onde se iniciou o processo inflamatório. Já a eliciação, a segunda fase, ocorre após a reexposição ao alérgeno que é fagocitado pelas células de Langerhans e apresentado aos

linfócitos T de memória, agora presentes no local da permeação (ROBINSON et al., 2000). Apesar da ativação simultânea de respostas contra regulatórias, que visam à redução do dano causado ao tecido pela liberação maciça de citocinas e presença de células imunológicas, geralmente o processo se encerra apenas após a interrupção da exposição ao alérgeno (DUARTE et al., 2000; MOWAD et al., 2016).

2.6.2 Diagnósticos da dermatite de contato alérgica

O diagnóstico de dermatite de contato é feito através da história clínica, exame físico e interpretação do teste epicutâneo. Desde a sua criação por Jadassohn em 1895, o teste de contato permanece como o padrão ouro para o diagnóstico de DCA (MARTIN; RUSTEMEYER; THYSSEN, 2018). Este pode ser realizado com a bateria padrão local, alguma série específica para cosméticos, com o produto “*in natura*” ou diluído, de acordo com suas características químicas (GOOSSENS, 2011). Os alérgenos da bateria podem ser diluídos em água, petrolatum ou álcool, devendo estar na concentração máxima tolerada que não seja irritante. Estes são fixados na pele do paciente em fitas contendo contêntores de alumínio ou polipropileno. O tamanho destes contêntores influencia a quantidade de substância aplicada, sendo que a maior parte dos disponíveis no mercado alberga um volume entre 15–20 μL . Sabe-se que a aplicação de quantidades excessivas do alérgeno está associada a reações falso-positivas, o que motivou de uma certa forma, a padronização do tamanho dos contêntores (MARTIN; RUSTEMEYER; THYSSEN, 2018). Preferencialmente, o teste de contato deve ser realizado sem a presença de eczema ativo, ainda que em sítio distante da aplicação, devido ao risco da síndrome da pele excitada. O local onde as fitas serão fixadas não deve apresentar lesão de eczema ou qualquer outra dermatose inflamatória ou infecciosa, o que pode levar a interpretações falso-positivas. A influência de anti-histamínicos sistêmicos no teste é controversa, não havendo consenso sobre a suspensão ou manutenção das drogas. Quanto ao uso de corticoides sistêmicos, caso estes não possam ser suspensos, o teste é realizado quando a dose é menor ou igual a 20 mg por dia de prednisona, acreditando-se que este limite não impacte a detecção dos principais alérgenos. A realização do teste também é contra-indicada em pacientes submetidos a fototerapia regular ou que apresentem pele bronzeada, devendo-se neste último caso aguardar um mínimo de quatro semanas após a última exposição solar para a aplicação do

exame. Especialmente por questões éticas, o teste de contato também não é recomendado em gestantes ou lactantes. Quanto ao uso de imunomoduladores, cautela é adotada em pacientes utilizando inibidores da calcineurina tópicos, e não parece haver influência da ciclosporina sistêmica no resultado do teste (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012).

A bateria padrão varia entre os países e continentes, pois é estruturada a partir dos alérgenos mais prevalentes na população local. No Brasil, um estudo multicêntrico orientou a elaboração de uma bateria nacional no ano 2000, composta por 30 substâncias e atendendo à investigação de dermatite de contato na população geral e nos casos ocupacionais (GBEDC, 2000). Desde então, esta bateria brasileira sofreu apenas uma única modificação, quando foi sugerido em 2007, a mudança de ordem de algumas substâncias com afinidade química que estavam próximas e apresentavam possíveis reações cruzadas, aumentando a chance de testes falso-positivos (DUARTE; LAZZARINI, 2007).

O Kathon CG encontra-se na bateria brasileira na concentração de 0,5% dissolvido em petrolatum, enquanto a MI ainda não foi adicionada (GBEDC, 2000; SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015). Em países da Europa e nos Estados Unidos da América (EUA) os testes são realizados com o Kathon CG a 0,02% e a MI a 0,2%, ambos em meio aquoso. A orientação para o teste em separado da MI surgiu a partir do seu uso isolado crescente em cosméticos e da observação que 40% dos indivíduos sensibilizados a esta substância apresentavam teste negativo para o Kathon CG, possivelmente devido à baixa concentração da MI na mistura (50 ppm). Testes falso-negativos com misturas são esperados, uma vez que as substâncias são adicionadas na menor concentração possível para serem detectadas na maioria dos exames e ao mesmo tempo não causarem irritação pela interação com as demais (CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013; ISAKSSON et al., 2017; JOHANSEN et al., 2015). Na Europa, a MI inicialmente era testada na concentração de 200 ppm, posteriormente 500 ppm, até que em 2013 o *European Environmental and Contact Dermatitis Research Group* orientou a elevação da concentração do teste para 2000 ppm, maximizando sua eficácia, sem aumentar os riscos de sensibilização ou irritação (HERMAN et al., 2019a).

Na maior parte dos casos, o teste é aplicado no dorso do paciente (D0). A leitura do teste de contato é feita após 48 h (D2) e uma segunda leitura obrigatória deve ser realizada em 72h (D3) ou 96h (D4). Uma terceira leitura entre o D5 e D10 pode ser avaliada, considerando que substâncias como os antibióticos aminoglicosídeos e corticosteroides

possuem um maior tempo de elicitação (JOHANSEN et al., 2015). O critério de leitura adotado, que corresponde a + (eritema e discreta infiltração); ++ (eritema, infiltração e vesículas); +++ (bolha e ulceração); duvidoso (eritema isolado); irritativo (reações purpúricas, pústulas foliculares, pústulas difusas, necrose, etc.) é o preconizado pelo *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012).

No caso da investigação da dermatite de contato aos cosméticos, quando o teste epicutâneo é negativo e ainda se suspeita de reação ao produto, algumas estratégias podem ser adotadas. O *repeated open application test* (ROAT) consiste na aplicação do cosmético suspeito duas vezes ao dia, por sete dias ou até que a reação ocorra, em uma área de aproximadamente 5 cm², preferencialmente na face anterior do antebraço. Alternativas são o estímulo ao uso do cosmético suspeito a fim de observar a ocorrência de reação e o teste de eliminação. Neste último, todos os cosméticos são suspensos, permitindo-se o uso apenas de xampu e sabonete sem fragrância. Quando o eczema já estiver controlado, os cosméticos podem ser reintroduzidos individualmente até se detectar qual induziu a alergia (MEHTA; REDDY, 2003).

2.7 Testes para avaliação do risco de sensibilização cutânea de substâncias químicas utilizadas em cosméticos

Os ingredientes cosméticos devem passar por uma avaliação de segurança rigorosa antes de serem aplicados no preparo dos produtos. Uma série de testes toxicológicos são preconizados de acordo com a natureza físico-química da substância e de informações como a via de administração, frequência de exposição, entre outros (ANVISA, 2012a). O *Scientific Committee on Cosmetics and Non Food Products* (SCCNFP) preconiza que os constituintes de cosméticos tenham sido submetidos pelo menos aos testes de toxicidade sistêmica aguda; corrosividade e irritação dérmica; sensibilização cutânea; absorção/penetração cutânea; doses repetidas e mutagenicidade/genotoxicidade. Outros testes podem ser adicionados de acordo com a aplicação do ingrediente (SCCS, 2010).

No entanto, ainda assim, eventos adversos são observados após a comercialização dos cosméticos. Isto pode ocorrer devido a presença de substâncias tóxicas involuntariamente adicionadas a formulação, reações químicas entre os componentes da

fórmula ou outros produtos aplicados simultaneamente, além de reações fotoinduzidas não previstas. Um outro fator a ser discutido é a ineficácia dos testes realizados para avaliação do risco de sensibilização de uma substância química (SAUTEBIN, 2007).

A *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD) é uma organização intergovernamental composta por representantes de 34 países industrializados de diferentes continentes, que busca soluções para harmonizar políticas e discutir questões internacionais de regulação. A Divisão de Ambiente, Saúde e Segurança da OECD possui uma série de publicações que têm sido norteadoras nas avaliações toxicológicas dos ingredientes cosméticos (OECD, 2012). Em relação a avaliação do risco de sensibilização cutânea, a OECD preconiza o uso da pele do porquinho da Índia para a realização do *guinea pig maximization test*² (GPMT) com ou sem a utilização do teste adjuvante de Buehler³. Modelos que utilizam ratos também podem ser empregados para a avaliação da sensibilização, através da aplicação dos testes *Local Lymph Node Assay* (LLNA) e *Mouse Ear Swelling Test*⁴ (MEST) (OECD, 1992). Ao despeito das discussões éticas sobre o uso de animais nestes tipos de experimentos, métodos alternativos ainda não foram validados como substitutos na investigação do risco de sensibilização (ANVISA, 2012a).

Estudos clínicos em seres humanos também podem ser realizados com o intuito de maximizar a segurança do cosmético pré-comercialização. Um destes estudos de

²*Guinea Pig Maximization Test* – teste realizado em cobaias para avaliação de sensibilização. Habitualmente, selecionam-se 10 animais para receberem o potencial alérgeno e pelo menos 5 para atuarem como controles. A indução é feita no ombro do animal no dia 0, com 3 injeções (substância testada; mistura do *Freund's complete adjuvante* (FCA) em água ou salina e mistura da substância testada com FCA em água ou salina). Os controles recebem apenas a injeção do veículo isolado ou associado ao FCA. Após 5-7 dias, a pele do animal é irritada com lauril sulfato de sódio a 10% em vaselina (0,5 ml) e após, aplica-se a substância testada. Esta deve permanecer sob oclusão por 48 horas. Uma nova exposição à substância é feita nos dias 20-22, através de teste de contato que permanece por 24 horas. As leituras são feitas com 48 e 72 horas (OECD, 1992).

³*Buehler Test Method* – trata-se também de teste para avaliação de sensibilização que utiliza no mínimo 20 cobaias no grupo tratado e 10 animais como controles. A substância a ser testada é aplicada no flanco da cobaia como um teste de contato, de forma que a oclusão deve durar 6 horas. Os controles recebem o teste de contato com o veículo. O teste é reaplicado nos mesmos locais entre os dias 6-8 e novamente entre o 13º-15º dia. Já entre os dias 27-29, repete-se o teste de contato com a substância avaliada, tanto nas cobaias, quanto no grupo que sofreu intervenção, agora, no flanco não tratado. O teste deve ser removido após 6 horas e procede-se as leituras aproximadamente 30 e 54 h, após a aplicação (OECD, 1992).

⁴*Mouse Ear Swelling Test* – teste para avaliação do potencial de sensibilização de uma substância, que utiliza 10 ratos no grupo de intervenção e 10 no de controle. Durante a indução, após o preparo da pele do abdome através do corte de pelos e remoção das camadas superficiais da epiderme por *tape-stripping*, o potencial alérgeno é aplicado no abdome das cobaias tratadas, enquanto os controles recebem o veículo. Nos dias 1,3 e 5, após novo procedimento de *tape-stripping*, a substância testada e o veículo são aplicados no abdome das cobaias de acordo com o grupo a que pertencem. O processo de elicitação se inicia no D10 quando é aplicado em uma orelha do animal o potencial alérgeno e na outra, o veículo, em ambos os grupos. Procede-se com a aferição da espessura das orelhas em 24 e 48h (GAD, 1994).

compatibilidade é o *Human Repeated Insult Patch Tests* (HRIPT), que avalia reações imunes de hipersensibilidade tardia. Consiste na aplicação da substância de forma oclusiva ou semi-oclusiva, em no mínimo 50 voluntários. A interpretação do teste é feita segundo as diretrizes do ICDRG (ANVISA, 2012a).

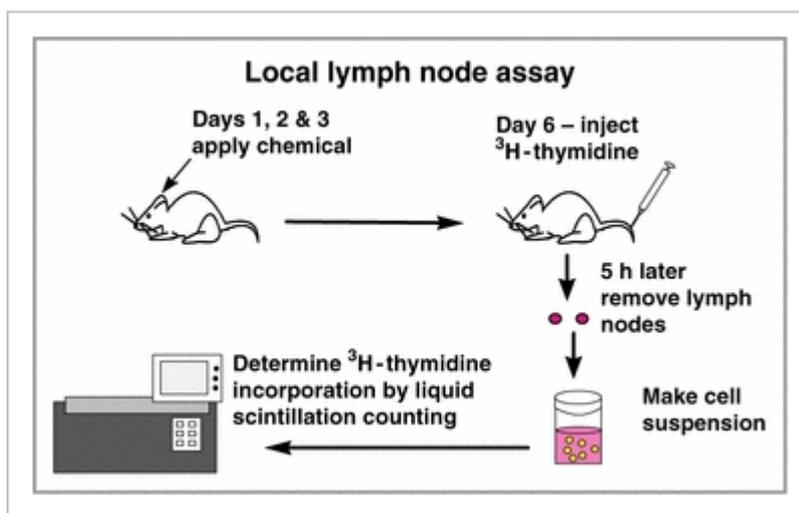
Os motivos das falhas nas avaliações técnicas de segurança dos constituintes de cosméticos são diversos e complexos, envolvendo o conhecimento das especificidades de cada substância, o melhor entendimento dos mecanismos de sensibilização e elicitação e das características genéticas e até mesmo epigenéticas dos indivíduos (ROBINSON et al., 2000; SHANE; LONG; ANDERSON, 2019). Além disso, a dose limiar de determinada substância que desencadeia a sensibilização e a elicitação varia de acordo com o veículo na qual está diluída, número e duração das exposições, presença de irritação prévia na pele e o uso de oclusão (ROBINSON et al., 2000).

Os modelos animais utilizados para a avaliação do risco de sensibilização seguem metodologias diferentes quanto ao número de aplicações necessárias para desencadear o processo. A técnica do GPMT utiliza-se de aplicação única, enquanto o LLNA é um exemplo de teste que preconiza múltiplas aplicações. Sabe-se que devido a especificidades químicas do ingrediente analisado, o teste de sensibilização pode apresentar resultados divergentes de acordo com a técnica escolhida (MENNÉ; WAHLBERG, 2002). Mesmo os modelos de teste que envolvem seres humanos apresentam algumas particularidades que justificam as falhas dos resultados. Menné & Wahlberg (2002) argumentam que o HRIPT é um teste limitado, pois utiliza um número pequeno de voluntários saudáveis que não representam a população de consumidores que desenvolve a DCA, e a substância é testada “*as is*”, e não na concentração apropriada.

O risco de sensibilização a MI foi avaliado através do LLNA por mais de um autor e os trabalhos mostram resultados conflitantes. O LLNA consiste em um teste *in vivo* que estuda a fase de indução do processo de sensibilização e o efeito de diferentes concentrações na intensidade da resposta alérgica. Basicamente, avalia a indução da proliferação de linfócitos nos linfonodos que drenam o local onde foi aplicado o agente potencialmente sensibilizante. Esta proliferação tende a ser proporcional a dose e a potência do agente, permitindo uma quantificação da sensibilização. A técnica emprega ratos que são divididos em grupos, sendo eles: controle positivo (sensibilizante fraco), controle negativo (veículo do produto) e a aqueles que receberão a substância química analisada, em diferentes

concentrações. Cada grupo é composto por no mínimo quatro animais e utiliza-se pelo menos três concentrações diferentes do princípio ativo. As substâncias testadas são aplicadas na pele da orelha dos ratos durante três dias consecutivos e no sexto dia injeta-se o radioisótopo ^3H – metilimidina na corrente sanguínea. Esta substância é capturada pelos linfócitos e permite observar a presença da proliferação celular. Após cinco horas da injeção do marcador, o animal sofre eutanásia e são extraídos os linfonodos referentes a drenagem do local onde foi realizado o teste de sensibilização. Estes linfonodos são processados para avaliação da taxa de proliferação (Figura 2). Uma taxa média de proliferação (*Stimulation Index - SI*) é gerada a partir da divisão da medida de proliferação de cada grupo pela medida do grupo controle (veículo). As faixas de classificação da potência de sensibilização de acordo com o SI podem ser vistas no Quadro 3. Este índice deve ser maior do que três para que a substância seja classificada como um potencial sensibilizante cutâneo. A concentração da substância que permitiu gerar um $\text{SI} > 3$ é chamada de EC3 (*estimated concentration needed to produce a stimulation index of 3*) (OECD, 2010).

FIGURA 2: Técnica de realização do *Local Lymph Node Assay* (LLNA)



Fonte: (BASKETTER, 2008)

A maior parte dos estudos com a técnica de LLNA para avaliar o risco de sensibilização a MI mostrou um EC3 de 1,9%, o que classificou o preservativo como de potencial moderado (ROBERTS, 2013). No entanto, experimento anterior conduzido por

Basketter et al. (2003) com o LLNA, comparando diversos preservativos, mostrou que a mistura MCI/MI foi o sensibilizante mais potente ($EC_{30} = 0,0082\%$) e que a MI isolada possui um EC_{30} de 0,4%, semelhante ao formaldeído, o que o classificaria como um forte sensibilizante (BASKETTER et al., 2003). Roberts (2013) buscando uma resposta para o risco subestimado da MI e a discrepância entre os trabalhos, mostrou que houve possivelmente um erro humano. Os experimentos posteriores ao de Basketter et al. (2003) não observaram que o autor teria utilizado a MI pré-diluições na concentração de 19,7%, e aplicaram os SI encontrados por eles nas concentrações de 0,25-5%. Concluiu que deriva disso o erro e que na realidade a MI é um sensibilizante forte e que a EC_{30} real é de 0,4% (ROBERTS, 2013).

A avaliação final da segurança para o consumidor de uma substância química deve incluir dados de testes de contato, estudos epidemiológicos com seres humanos e estudos de base populacional. Considerando que a concentração da substância é relevante para o processo de elicitação, estudos dessa natureza também devem ser considerados (MENNÉ; WAHLBERG, 2002).

QUADRO 3 – Classificação do Potencial Relativo de Sensibilização Cutânea de acordo com o valor do EC_{30} do LLNA

Valores do EC_{30} (%)	Classificação da potência de sensibilização
$\geq 10 \leq 100$	Fraco
$\geq 1 < 10$	Moderado
$\geq 0,1 < 1$	Forte
$< 0,1$	Extremo

Fonte: Adaptado de (GERBERICK et al., 2005)

2.8 Aspectos ocupacionais relacionados à epidemia de alergia ao Kathon CG/MI

O Kathon CG e a MI estão presentes em diversos produtos de limpeza e higiene pessoal, além de tintas à base de água, ocasionando DCA com nexos ocupacionais

principalmente em pintores, profissionais relacionados à limpeza, domésticas, cuidadores de crianças e idosos.

2.8.1 A presença de isotiazolinonas em tintas

Nas últimas décadas, as tintas de uso profissional sofreram importantes modificações na composição química, de forma que as fórmulas tradicionais à base de solvente foram substituídas por tintas à base de água. Esta modificação química por sua vez, acarretou a necessidade da adição de uma maior quantidade de preservativos (MOSE et al., 2012). Dentre estes, encontram-se as isotiazolinonas na forma de MI, BIT e OIT (DEBEUCKELAERE et al., 2016; SCHERRER et al., 2014).

A MI é um dos preservativos mais utilizadas atualmente em tintas à base de água, em concentrações que chegam a 300 ppm (LUNDOV et al., 2011). Lundov et al (2014) avaliaram 19 marcas diferentes de tintas na Dinamarca e observaram a presença de MI na concentração de 10 a 300 ppm, a BIT entre 1.5 e 360 ppm, e finalmente a MCI nas concentrações 2, 3, e 14 ppm. Relataram também que a MI pode ser encontrada em suspensão no ambiente após a pintura de parede por até 42 dias (LUNDOV et al., 2014).

Considerando o exposto, pode-se inferir que a MI potencialmente pode aumentar os relatos de alergia a tintas tanto em pintores, como em profissionais envolvidos na fabricação das tintas. Mose et al (2012) avaliaram os antígenos do teste de contato positivo de 94 pintores com suspeita de DCA na Dinamarca, e demonstraram que em 10% dos casos o Kathon CG foi positivo, com significância estatística, quanto a associação com o trabalho ($p < 0.0001$). Dentre os trabalhadores testados com substâncias adicionais, observou-se ainda sensibilização a MI (11/41, 27%), OIT (5/21, 25%) e BIT (7/37, 19%) (MOSE et al., 2012).

Considerando-se que todas as isotiazolinonas são voláteis e que seus antígenos ficam suspensos no ar por semanas, em sensibilizados, estas substâncias podem causar DCA com padrão de aerodispersoide e até mesmo dermatite de contato sistêmica (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015; LUNDOV et al., 2014). A primeira se caracteriza por lesões de eczema em áreas expostas, principalmente a face, e intertriginosas, como fossas antecubitais, onde geralmente ocorre o acúmulo da substância. (LUNDOV et al., 2014).

Dessa forma, pintores e outros trabalhadores da construção civil expostos de forma indireta, podem apresentar dermatite de contato induzido por isotiazolinonas. Uma vez sensibilizados, as lesões de eczema surgirão nas áreas expostas por semanas, enquanto frequentarem o local onde o antígeno foi aplicado (DEBEUCKELAERE et al., 2016).

No caso do contato com produtos de limpeza e higiene, uma orientação frequentemente dada é a utilização de luvas de látex como equipamento de proteção individual. Entretanto, há relato na literatura de que as isotiazolinonas poderiam permear luvas desse material (ESPASANDÍN-ARIAS; GOOSSENS, 2014). Não é conhecido se características químicas e físicas das luvas, como porosidade, podem influenciar neste processo de permeação.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de sensibilização a MI/Kathon CG em ambulatório de dermatoses alérgicas e de dermatologia relacionada ao trabalho, no Rio de Janeiro.

3.2 Objetivos específicos

- Revisar a legislação brasileira referente a regulamentação dos cosméticos;
- Citar a legislação nacional e internacional acerca do uso da metilisotiazolinona e Kathon CG em cosméticos;
- Relatar as ações disponíveis no Brasil no campo de cosmetovigilância;
- Relatar o perfil de sensibilização aos alérgenos relacionados a cosméticos nos testes realizados com a bateria padrão e de cosméticos brasileiras;
- Sugerir possíveis modificações nas baterias padrão e de cosméticos brasileiras;
- Analisar o impacto da sensibilização ao Kathon CG/MI no diagnóstico de DCA a cosméticos nos Serviços participantes;
- Descrever o perfil de sensibilização a MI entre os pacientes alérgicos ao Kathon CG;
- Relatar o perfil sociodemográfico dos pacientes acometidos pela DCA ao Kathon CG/MI;
- Avaliar possíveis co-sensibilizantes associados à alergia ao Kathon CG/MI;

- Listar possíveis fontes de exposição ao Kathon CG/MI no ambiente doméstico e ocupacional dos pacientes sensibilizados;
- Pesquisar reação de fotossensibilidade ao Kathon CG e à MI, descrevendo fatores associados;
- Citar as profissões mais acometidas pela dermatite de contato alérgica a MI/Kathon CG comnexo ocupacional na população estudada;
- Descrever os equipamentos e medidas de proteção para minimizar o risco de sensibilização dos trabalhadores a estes preservativos;
- Analisar fichas de informações de produtos químicos (FISPQ) de diferentes marcas de tintas presentes no mercado nacional quanto a presença de MI e outras isotiazolinonas;
- Avaliar a ocorrência de afastamento do trabalho e readaptação profissional entre os casos de DCA a MI/Kathon CG comnexo ocupacional.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional descritivo seccional, baseado em informações secundárias coletadas dos prontuários dos pacientes. Os estudos descritivos podem ser utilizados para levantamento e formulação de hipóteses e devem orientar ações de assistência, prevenção e controle de doenças, além de influenciar no desenvolvimento de estratégias de promoção da saúde (ROUQUAYROL; SILVA, 2013).

O trabalho foi realizado em dois ambulatórios, um de Dermatoses Alérgicas e outro de Dermatologia Relacionada ao Trabalho, no Rio de Janeiro. O primeiro localiza-se no Serviço de Dermatologia do Hospital da Gamboa, uma unidade filantrópica, que recebe pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e particulares, sem restrição etária. Já o segundo pertence ao Ambulatório de Saúde do Trabalhador do Cesteh/Ensp/Fiocruz que recebe pacientes maiores de 18 anos, oriundos do SUS para investigação de doenças de pele quanto ao nexo ocupacional.

A Tese é apresentada em formato de artigos, contendo cinco trabalhos científicos descritos na sessão **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**, além do capítulo introdutório.

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/FIOCRUZ/RJ (número do documento 12783519.2.0000.5240) (ANEXO A).

4.1 Critérios de inclusão e exclusão

Os pacientes submetidos ao teste de contato para investigação de dermatoses alérgicas e ocupacionais no período de 2013 a 2017, independentemente da idade, foram eleitos para a inclusão no estudo. Os casos que não completaram o teste de contato ou não compareceram às consultas para o término da investigação foram excluídos.

4.2 Cálculo amostral

Considerando a avaliação do perfil de sensibilização a MI foi realizada uma amostragem intencional. O tamanho da amostra foi calculado a partir da prevalência de 30

% de positividade para Kathon CG, $\alpha=5\%$, $\beta=10\%$ e 20% para perdas, totalizando uma amostra mínima de 308 pacientes e 62 para perdas. No entanto, optou-se pela inclusão de todos os pacientes submetidos a teste de contato nas duas instituições citadas, no período proposto, totalizando 768 participantes.

4.3 Técnica do teste de contato epicutâneo

A aplicação do teste de contato epicutâneo seguiu padrões definidos pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC) (GBEDC, 2000) e adotados na rotina de ambos os Serviços. Dessa forma, o teste foi realizado com *Finn Chambers* (Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil) fixados preferencialmente no dorso do paciente, e na impossibilidade deste local, no abdome, face interna dos braços ou coxas. Utilizou-se a bateria padrão brasileira fabricada pela FDA *Allergenic* (Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil) ou Asac Pharma (São Paulo, Brasil) composta por 30 substâncias e de forma adicional, a bateria de cosméticos com 10 substâncias. Além disso, a partir de maio de 2016 a metilisotiazolinona a 0,2% em meio aquoso foi adicionada a rotina de testes de ambas as instituições, assim como o Kathon CG a 0,02% em meio aquoso no ano de 2017, apenas para fins de pesquisa. Naqueles em que havia suspeita de DCA induzida por cosméticos de uso pessoal, caso o produto não necessitasse de enxague, foi testado *in natura*. As fitas foram removidas após 48 horas (D2), quando foi realizada a primeira leitura. Uma segunda leitura foi realizada com 96 horas (D4) e outras adicionais, conforme a necessidade. Esses intervalos e a gradação do teste em +, ++ ou +++ seguiram os critérios estabelecidos pelo ICDRG (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012).

Aqueles que apresentaram um padrão clínico sugestivo de fotossensibilidade, foram submetidos também ao fototeste de contato. A técnica deste é semelhante ao teste citado anteriormente, sendo que as substâncias suspeitas são aplicadas em duplicata (D0) e no D2, uma delas é irradiada com 5 J/cm² de ultravioleta A (UVA). As leituras do fototeste de contato foram realizadas no D2 e D4, e em alguns casos no D7. O fototeste foi realizado com equipamento portátil Prolumina® (Prolumina, Cotia, Brasil) equipado com duas lâmpadas *Philips Actinic BL PL-S 9W/10/2P 1CT* (Philips, Amsterdã, Holanda), variação 340–400 nm, pico 360 nm. O paciente foi posicionado afastado a 50 cm da fonte de emissão da

radiação e usou óculos de proteção apropriados a este comprimento de onda. A leitura no D4 visava avaliar possíveis padrões de fotoagravamento ou fotoindução.

Após esta etapa, foi estabelecida a relevância clínica dos testes para o quadro atual, sendo classificada em: relevância atual; relevância passada; sem relevância e inconclusivo. A relevância foi estabelecida a partir da interpretação de quanto um teste positivo poderia explicar as lesões clínicas atuais ou queixas passadas do paciente, considerando que todo exame pode apresentar falsos-positivos. Ao final, todos receberam o resultado do teste, que caso tenha sido positivo, discriminava as principais fontes de contato com o alérgeno.

4.4 Análise dos dados

Os dados foram tabulados e analisados no programa SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). A partir da revisão de prontuários foram coletadas informações sociodemográficas (idade, cor, escolaridade, sexo, profissão), clínicas (história de atopia pessoal ou dermatite atópica, uso de medicações, suspeita prévia de alergia a cosméticos ou ao Kathon CG, tempo de evolução dos sintomas, localização das lesões, diagnóstico final), relacionadas ao teste de contato (data, resultado e relevância clínica; cosméticos *in natura* testados, síndrome da pele excitada), específicas associadas aos sensibilizados a MI/Kathon CG (relato do uso de cosméticos ou produtos de limpeza contendo MI/Kathon CG; presença de fotossensibilidade ou padrão de aerodispersoide; realização de fototeste com MI/Kathon CG e resultado; fotorreatores crônicos), além de aspectos ocupacionais (uso e tipo de EPI, afastamento do trabalho (média de dias), readaptação profissional, persistência de lesões nas mãos, exposição a tintas e relação com quadro clínico).

Posteriormente realizou-se a análise descritiva (porcentagem, média e desvio-padrão). Inicialmente, verificou-se a distribuição normal das variáveis quantitativas independentes, através do teste Shapiro-Wilk. Em seguida, os testes paramétricos (Teste t e Anova) ou não paramétricos (Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, Teste de Kruskal-Wallis) foram utilizados de acordo com a distribuição da normalidade. A associação de variáveis qualitativas independentes foi avaliada através dos testes Qui-quadrado e de Fisher. Adotou-se o nível de 5% de significância estatística.

A legislação vigente referente aos cosméticos e os instrumentos de cosmetovigilância no país foram revisados. Prosseguiu-se com a avaliação da legislação referente ao uso de MI e Kathon CG nos cosméticos no Brasil e no mundo, discutindo como isso pode ter impactado a epidemia mundial de alergia a MI e os mecanismos que o país possui para conter este tipo de processo. Este tópico foi abordado através de uma revisão de escopo, cujo detalhes sobre a metodologia podem ser vistos no corpo do artigo.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Desafios da cosmetovigilância no Brasil diante da epidemia mundial de alergia ao preservativo metilisotiazolinona: revisão de escopo

Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho

Maria das Graças Mota Melo

Liliane Reis Teixeira

RESUMO

A metilisotiazolinona é um conservante usado em cosméticos que tem sido associado a uma epidemia mundial de dermatite alérgica de contato. Apesar de seu uso comum no Brasil, não existem estudos epidemiológicos ou alertas de cosmetovigilância no país relacionados a esse evento. Nessa perspectiva, o objetivo foi discutir o sistema de cosmetovigilância no Brasil, a legislação de cosméticos e os limites tolerados desse conservante. Uma revisão do escopo foi conduzida usando os princípios do STARLITE. A pesquisa foi realizada entre junho e dezembro de 2018, no MEDLINE, BVS / MS e SciELO, além de sítios de agências reguladoras de cosméticos. Embora tenham sido identificadas 3483 publicações, apenas 49 foram incluídas, correspondendo a artigos científicos (22 / 44,9%), legislação (25/51%), documento técnico (1/2%) e tese (1/2%). Observou-se que a legislação sanitária brasileira de cosméticos é vasta e visa facilitar o comércio e garantir a segurança dos produtos. No entanto, a dificuldade de realizar o teste com metilisotiazolinona e o desconhecimento do sistema de notificação contribuem para desinformação sobre o perfil de sensibilização a este conservante no país. Estudos sobre cosmetovigilância no Brasil são escassos e o presente trabalho reforça a necessidade de discutir o tópico e fortalecer os instrumentos de vigilância.

Palavras-chave: Indústria de cosméticos; Vigilância em Saúde Pública; Dermatite de contato; Regulação governamental.

ABSTRACT

Methylisothiazolinone is a preservative used in cosmetics and has been associated with a worldwide epidemic of allergic contact dermatitis. Despite its common use in Brazil, there are no epidemiological studies or cosmetovigilance alert in the country related to this event. From this perspective, the aim was to discuss the system of cosmetovigilance in Brazil, the cosmetics legislation and the tolerated limits of this preservative. A scope review was led using the principles of STARLITE. The research was conducted between June and December of 2018, in MEDLINE, BVS / MS and SciELO, in addition to websites of cosmetics regulatory agencies. Although 3483 publications were identified, only 49 were included, corresponding to scientific papers (22 / 44.9%), legislation (25/51%), technical document (1/2%) and thesis (1/2%). It was observed that Brazilian cosmetics sanitary legislation is vast and aims to facilitate trade and product safety. However, the difficulty to perform the test with methylisothiazolinone and lack of knowledge of the notification system contribute to misinformation about this preservative sensitization profile in the country. Scarce studies about cosmetovigilance in Brazil and the present report reinforce the requirement to discuss the topic and strengthen surveillance instruments.

Keywords: Cosmetic Industry; Public Health Surveillance; Contact Dermatitis; Government Regulation

1 INTRODUÇÃO

A vigilância de efeitos indesejados aos cosméticos é uma ação relevante para o campo da Saúde Pública. A utilização crescente destes produtos por todas as faixas etárias e o fato de serem de acesso livre ao consumo, motivam a preocupação sobre possíveis eventos adversos desencadeados por princípios ativos, preservativos e outros compostos (CÁCERES GUEVARA; LANG; ARAGÓN NOVOA, 2016). Os cosméticos, produtos de higiene e perfume são substâncias naturais ou sintéticas utilizados na superfície do corpo humano com o intuito de embelezar, limpar, alterar o aspecto e odor ou manter em bom estado (ANVISA, 2015). O grupo de substâncias pertencentes a esta categoria varia de acordo com o país, sendo que um mesmo produto pode ser classificado como cosmético, droga, quase-droga e produto natural (GUYOMARD, 2014). Como exemplo, tem-se os filtros solares regulados na América do Sul e na Europa como cosméticos, enquanto nos EUA são considerados drogas (FDA, 2018).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil define evento adverso como um efeito indesejado em humanos ocasionado pelo uso de produtos listados como de vigilância sanitária (SANTOS, 2013). Em alguns casos, estas reações podem ser consideradas graves por ocasionarem incapacidade funcional temporária ou permanente, além de hospitalização, malformações congênitas e risco de morte (EUROPEAN COMMISSION, 2013). Fatores que podem contribuir para a ocorrência de efeitos adversos a cosméticos são o uso excessivo ou incorreto, falhas na produção (Ex: conservante inadequado), problemas com o controle de qualidade da indústria, cosméticos clandestinos ou compostos por substâncias que não respeitam a legislação vigente no país. Soma-se a isso, que características intrínsecas do indivíduo, como lesões cutâneas pré-existentes e predisposição genética, além da epigenética, podem ser determinantes para a ocorrência de reações alérgicas e irritativas (SANTOS, 2013; SAUTEBIN, 2007; SHANE; LONG; ANDERSON, 2019).

A análise de segurança de um cosmético compreende a avaliação do risco de ocorrência de algum evento adverso como irritação, sensibilização, sensação de desconforto e efeito sistêmico (ANVISA, 2012a). Dentre estes, a dermatite de contato alérgica (DCA) e a dermatite de contato irritativa (DCI) são as mais prevalentes (ALCHORNE; ALCHORNE; SILVA, 2010; DUARTE et al., 2000). Continuamente, novas e antigas substâncias químicas desafiam as agências regulatórias e a indústria, que devem estar atentas a emergência de

casos de DCA e DCI aos cosméticos. Diversos constituintes destes produtos podem atuar como antígenos, sendo os conservantes um dos alérgenos mais comuns (HUF et al., 2013; SCHWENSEN; THYSSEN, 2016). Estes são definidos como substâncias adicionadas aos cosméticos com o intuito de prevenir a degradação do produto pela ação de microorganismos (ANVISA, 2012b; ICCR, 2014) e a maior predisposição para sensibilização ocorre porque possuem uma estrutura química que garante uma grande reatividade na superfície (MENNÉ; WAHLBERG, 2002). Na história recente, algumas epidemias de alergia a preservativos como formaldeído (década 1960), Kathon CG (década de 1980) e metildibromo glutaronitrila (década de 1990 ao início dos anos 2000) foram registradas, o que levou a limitação do uso destas substâncias em cosméticos, em função dos riscos à saúde da população (DE GROOT; HERXHEIMER, 1989; SCHWENSEN; THYSSEN, 2016).

Recentemente o aumento exponencial em diversos países do mundo de casos de sensibilização ao preservativo metilisotiazolinona (CAS no. 2682-20-4) (MI) tem sido observado. Dados europeus demonstraram um aumento da prevalência de testes epicutâneo positivos para a MI na Bélgica de 3,1% em 2010 para 7,2% em 2013, ao tempo que na França, enquanto 1,5% dos testes eram positivos em 2010, no ano de 2012 já se notava uma prevalência de 5,56%. Ainda na Europa, os maiores índices relatados foram vistos na Finlândia, com 13,2% dos testes positivos em 2013 e na Espanha, onde neste mesmo ano a prevalência de testes positivos foi de 20,8% (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015; SCHWENSEN; BREGNBAK; JOHANSEN, 2016). O uso amplo da MI em produtos diversos, aliado ao aumento da sensibilização fez com que no ano de 2013 este fosse considerado o alérgeno do ano pela *North American Contact Dermatitis Group* (NACDG) (CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013).

O preservativo MI pode ser encontrada em cosméticos, produtos de limpeza, tintas e fluidos metálicos (DE GROOT; HERXHEIMER, 1989; SCHERRER et al., 2014), de forma isolada ou associada a metilcloroisotiazolinona (MCI), quando recebe o nome de Kathon CG ou Euxyl K100. Sabe-se que na Europa e nos EUA a maior parte dos casos desta epidemia relaciona-se ao contato com cosméticos (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015), o que levou as agências de regulação em vários países a revisarem os limites toleráveis da MI em produtos com e sem enxague. (SCHERRER et al., 2014). No Brasil, os rótulos de cosméticos frequentemente apresentam isotiazolinonas na forma de Kathon CG ou MI isolado. Apesar de ainda haver poucos dados sobre a alergia a MI no país, estima-se que também esteja ocorrendo um aumento de casos. Scherrer et al. (2014) destacaram o

aumento da prevalência dos testes positivos para a mistura MCI/MI no Brasil, que evoluiu de 3,35% (2006-09), para 11,14% (2009-12) (SCHERRER et al., 2014). Um outro trabalho avaliou apenas a co-sensibilização a MI e Kathon CG em 23 pacientes, evidenciando que apenas um caso foi positivo para MI e negativo para a mistura (SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015).

Considerando-se que uma prevalência alta de sensibilização a um constituinte comum de cosméticos possa acarretar impactos a nível social e econômico, deve-se buscar continuamente a implementação e revisão dos instrumentos de cosmetovigilância. Este termo empregado inicialmente na literatura francesa no ano de 1997 (VIGAN; CASTELAIN, 2014) compreende uma série de ações que visam a detecção de defeitos de qualidade ou efeitos indesejáveis dos cosméticos, além de melhorar o acesso do consumidor às informações (BEHRENS; CHOCIAI, 2007; ANVISA, 2005).

Dessa forma, tendo como embasamento a epidemia de alergia a MI, discute-se a atual legislação brasileira de cosméticos e os limites aceitos para a utilização deste preservativo no Brasil e em outros países. Analisa-se também os instrumentos que o Brasil possui para prever e conter este tipo de processo, no contexto da cosmetovigilância.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de escopo sobre a legislação de cosméticos e cosmetovigilância no Brasil. Esta metassíntese qualitativa busca integrar e comparar os achados dos diferentes trabalhos incluídos no intuito de responder as questões norteadoras do estudo. Pesquisaram-se os elementos regulatórios que permitiram a criação e as ferramentas para a manutenção de um sistema de cosmetovigilância no país. Além disso, foi averiguada a legislação nacional e internacional sobre os limites toleráveis para o emprego do preservativo MI em cosméticos. A pesquisa da bibliografia foi realizada entre junho e dezembro de 2018. Adotaram-se os cinco passos referentes a revisão de escopo, a saber: identificação da questão de pesquisa; identificação dos estudos relevantes, seguida da seleção; extração de dados; análise e síntese das publicações. A sexta etapa, opcional, que consiste na consulta aos especialistas das partes interessadas, não foi realizada (LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010).

As questões norteadoras da pesquisa foram: “Como as ações de cosmetovigilância no Brasil podem contribuir para a redução dos efeitos indesejáveis dos cosméticos no país?” e “De que forma a legislação internacional e brasileira acerca da utilização da MI em cosméticos tem influenciado na ocorrência da epidemia de DCA?”.

Considerando-se que a maior parte dos trabalhos é de natureza qualitativa, optou-se pelas recomendações do STARLITE (*Standards for Reporting Literature Searches*) como estratégia de pesquisa bibliográfica (BOOTH, 2006). A síntese desta estratégia pode ser vista no Quadro 1.

QUADRO 1 – Descrição da pesquisa bibliográfica estruturada segundo os princípios da STARLITE

(continua)

S - (<i>sampling strategy</i>) Estratégia amostral	Abrangente: amostragem de três bases na área de ciências da saúde, contemplando conteúdo nacional e latino-americano. Inclusão das páginas na internet dos principais órgãos reguladores na área de cosméticos e cosmetovigilância
T - Tipos de publicações	Quaisquer artigos qualitativos, quantitativos, descritivos, diretrizes, leis, resoluções, instruções normativas, documentos-técnicos, conteúdo de páginas na internet;
A – Abordagens	Pesquisa em bases de dados eletrônicas e em <i>website</i> das instituições ANVISA, FDA, FTC, ICCR e CIR; busca nas referências citadas
R – (<i>range of years</i>) Intervalo de anos	Sem restrições
L - Limites	Trabalhos nos seguintes idiomas: português, inglês, espanhol e francês
I – Inclusão e exclusão (critérios)	<p>- Inclusão: Publicações que contribuam para o entendimento da estruturação e ações da cosmetovigilância no Brasil, com foco na detecção de uma epidemia de alergia a MI</p> <p>- Exclusão: legislação sobre comercialização de cosméticos; artigos sobre outros constituintes de cosméticos ou que tratassem de DCA apenas a mistura MCI/MI.</p>

(conclusão)

T – Termos (palavras-chaves) (MeSH, DeCS e outros)	Cosméticos, legislação, ANVISA, metilisotiazolinona, metilcloroisotiazolinona, dermatite de contato alérgica, preservativo/conservante, cosmetovigilância
E – (<i>electronic sources</i>) Fontes eletrônicas de dados	MEDLINE (Pubmed), BVS/MS, SCIELO

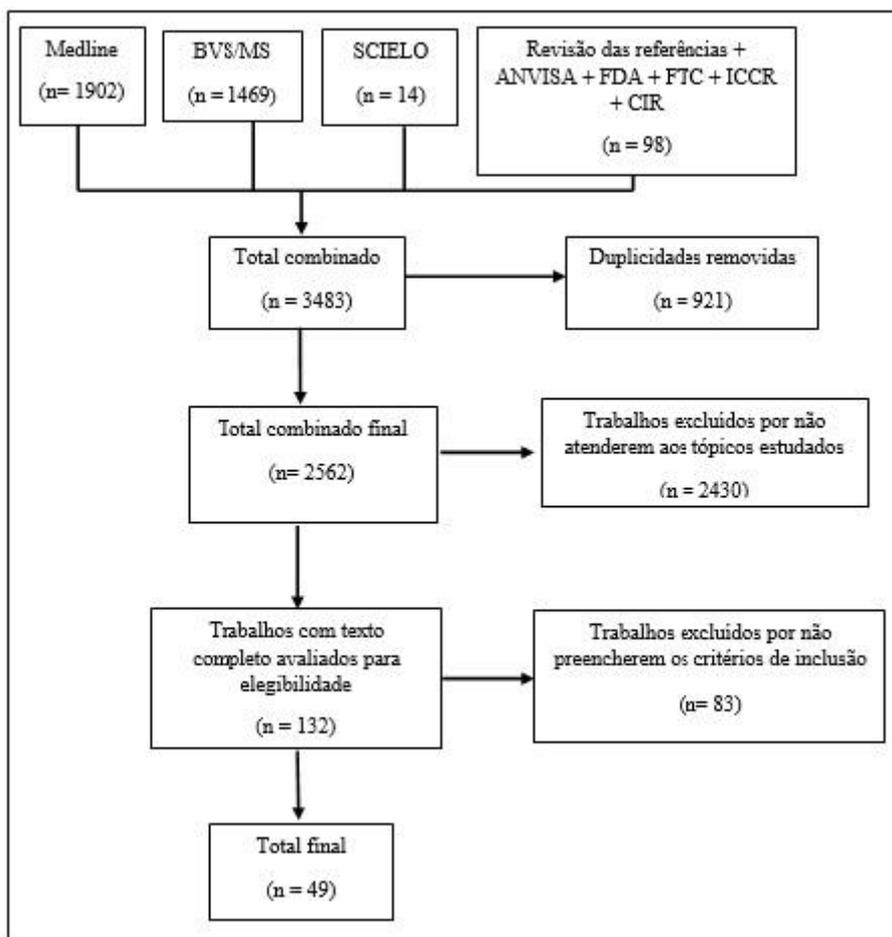
Os trabalhos foram identificados a partir de buscas realizadas nas seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE) via Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS/MS) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). A pesquisa sobre a legislação e os limites toleráveis de MI foi realizada na página de entidades reconhecidas na área de regulação de cosméticos e cosmetovigilância como ANVISA, *Food and Drug Administration* (FDA), *Federal Trade Commission* (FTC), *International Cooperation on Cosmetics Regulation* (ICCR), *Cosmetic Ingredient Review* (CIR). Trabalhos de conclusão de curso de pós-graduação, especialmente sobre o tema de cosmetovigilância no Brasil, foram aceitos. Procedeu-se uma busca também nas referências do material encontrado.

As palavras-chave utilizadas foram consultadas no Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e no *Medical Subject Headings* (MeSH). Alguns termos como “cosmetovigilância” e “preservativo” também foram considerados, tendo em vista a relevância para o tema estudado, apesar de não serem indexados. No total foram aplicadas oito palavras-chaves em inglês, sendo que algumas combinações foram realizadas utilizando os operadores booleanos. Nas bases de dados eletrônicas a pesquisa ocorreu com os termos: “cosmetovigilância”, “metilisotiazolinona”, “legislação” AND “metilisotiazolinona”, “dermatite de contato alérgica” AND (“metilisotiazolinona” OR “metilcloroisotiazolinona”), “preservativo” AND “dermatite de contato alérgica”, “cosmético” AND “ANVISA”. Nas páginas de internet das entidades reguladoras de cosméticos, a busca limitou-se aos tópicos sobre legislação de cosméticos, além do termo metilisotiazolinona.

A seleção procedeu com a exclusão das duplicidades. A seguir, considerando os objetivos da pesquisa, um dos autores conduziu a identificação dos trabalhos potencialmente elegíveis, a partir da leitura do título e do resumo. Na etapa seguinte, dois autores promoveram a seleção dos trabalhos a partir da leitura do texto completo, considerando os

critérios de inclusão/exclusão. As divergências foram resolvidas por consenso entre os autores. As etapas para seleção dos artigos a partir das bases citadas e demais fontes podem ser vistas na Figura 1.

FIGURA 1 – Fluxograma de busca na literatura e inclusão de artigos



Não houve restrição ao ano de publicação dos artigos. Outros critérios de inclusão foram artigos completos, publicados em inglês, português, espanhol e francês. Na área de legislação de cosmético brasileira priorizaram-se os dados sobre substâncias permitidas na composição, informações contidas nos rótulos e análise de segurança. Determinações para a comercialização dos produtos não foram consideradas. O foco da pesquisa sobre cosmetovigilância foram as leis e ações realizadas no Brasil, embora publicações em outras línguas tenham sido utilizadas para estabelecer definições e medidas comparativas. Nos

artigos referentes a dermatite de contato alérgica a MI buscaram-se informações sobre a magnitude da epidemia, legislação e ações de cosmetovigilância relacionadas ao preservativo. Um total de 83 trabalhos foram excluídos por tratarem exclusivamente de possíveis fontes de exposição a MI, apresentação clínica/relatos de caso e aspectos ocupacionais.

Após a leitura, os trabalhos selecionados foram separados em quatro categorias temáticas para o fim de análise, sendo elas: I - “Legislação de cosméticos”; II - “Cosmetovigilância”, III - “Legislação referente a MI/Kathon CG” e IV - “DCA a MI”. Uma planilha-sumário foi organizada para auxiliar na extração dos dados e continha informações como autor, ano, tipologia documental e contribuições para o tópico estudado. Os resultados foram expostos através de texto narrativo e tabela.

3 RESULTADOS

3.1 Dados da revisão de escopo

A estratégia de busca localizou nas bases um total de 3483 artigos, além do material obtido na procura em páginas da ANVISA, FDA, FTC, CIR e ICCR (98 documentos). Foram descartadas 921 duplicidades. A análise dos títulos e resumos permitiu a eliminação de 2430 trabalhos irrelevantes. As principais razões para eliminação dessas publicações foram: DCA a outros preservativos; trabalhos com outras isotiazolinonas não presentes em cosméticos e artigos sobre outros alérgenos. Foram lidos na íntegra 132 publicações, sendo selecionadas para esta revisão 49 por atenderem aos objetivos propostos. Esta amostra final foi constituída por resoluções/instruções normativas (25/51%), artigos científicos (22/44,9%), documento técnico (1/2%) e trabalho de pós-graduação (1/2%). Grande parte do material foi publicada no período de 2000 a 2018, predominando a língua inglesa (57,1%). Observou-se que ainda há poucos trabalhos sobre a cosmetovigilância no Brasil.

3.2 A ANVISA e a regulamentação de cosméticos no Brasil

O Sistema Nacional de Vigilância Sanitária no Brasil foi regulamentado através da lei 6.360 / 76, embora o modelo de Estado gerencial, que objetivava o controle dos resultados

e atendimento com qualidade à população tenha sido estabelecido apenas com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 1999 (ANVISA, 1976; BRASIL, 1999). A regulamentação de cosméticos no Brasil é uma atribuição da ANVISA, que autoriza a comercialização deste tipo de produto após o registro ou notificação. A fim de facilitar a análise técnica, os produtos são separados em quatro categorias (produto de higiene, cosmético, perfume e produto de uso infantil), além de classificados quanto ao grau de risco de efeito adverso (ANVISA, 2000). Este último é dividido em duas categorias a saber: I – produtos com propriedades básicas ou elementares, dos quais não são exigidas informações detalhadas sobre o modo de uso e eficácia; II – substâncias com indicações específicas, o que exige comprovação de segurança e eficácia. Assim, a maior parte dos cosméticos exige apenas a notificação de intenção de comercialização, enquanto o registro é exigido de protetores solares e repelentes infantis, protetores e bloqueadores solares, bronzeadores, gel antisséptico para as mãos, produtos para o alisamento dos cabelos, substâncias para alisamento e tingimento dos cabelos e repelente de insetos (ANVISA, 2015, 2018). A avaliação de segurança do produto é de competência da empresa fabricante que deve apresentar a ANVISA o Termo de Responsabilidade (ANVISA, 2012b, 2014). A agência determina também a relação de substâncias de ação conservante, corantes e filtros ultravioletas permitidos, sendo que a composição química deve ser informada no rótulo (ANVISA, 2000, 2006, 2012a, 2012b, 2012c, 2015). A utilização do termo “hipoalergênico” no rótulo é permitida desde que a empresa apresente ao registrar o cosmético os testes clínicos referentes aos riscos de sensibilização cutânea e fotoalergia, atestando a baixa incidência destas (ANVISA, 2001).

O Brasil faz parte ainda juntamente com EUA, Europa, Japão e Canadá da *International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR)*, criada há 10 anos, que visa estabelecer um alinhamento regulatório dos cosméticos, aumentando a segurança do consumidor e facilitando o comércio internacional dos produtos.

3.3 Cosmetovigilância no Brasil

A cosmetovigilância pode ser considerada um termo recente, que apresenta semelhanças com os princípios da farmacovigilância (BEHRENS; CHOCIAI, 2007; VIGAN; CASTELAIN, 2014). Dessa forma, objetiva a detecção de efeitos indesejáveis dos cosméticos, a compilação e análise dos dados, além da proposição de medidas preventivas

(BEHRENS; CHOCIAI, 2007). Mais do que uma ferramenta de controle de qualidade pós-venda, é implementada com o intuito de facilitar o acesso da população à informação e a possibilidade de relatar problemas de uso e efeitos indesejáveis dos cosméticos (ANVISA, 2005).

No Brasil, a ANVISA realiza ações de cosmetovigilância após a comercialização dos produtos que compreendem a Vigilância de Eventos Adversos (EA) e de Queixas Técnicas (QT) de produtos sob vigilância sanitária (VIGIPÓS) (ANVISA, 2014). O Sistema de Notificações para Vigilância Sanitária (NOTIVISA) instituído através da portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009 (BRASIL, 2009) foi criado como uma ferramenta para facilitar o VIGIPÓS. O NOTIVISA é um sistema informatizado que permite aos profissionais de saúde e autoridades sanitárias municipais, estaduais ou distritais relatarem em formulários específicos na plataforma digital os efeitos indesejados e falhas técnicas de produtos sob vigilância sanitária, dentre eles, os cosméticos (BEHRENS; CHOCIAI, 2007). Nesta notificação de cosméticos são descritos dados como o tipo de evento adverso, a evolução do caso (óbito, incapacidade permanente ou temporária), local de aplicação, melhora com a suspensão do produto, realização de exames complementares, notificação à indústria, entre outras informações. A notificação de EA a cosméticos também pode ser feita pela população, através de um formulário simplificado no mesmo *website*.

Desde 2006, quando foi publicada a RDC 332 de 1 de dezembro de 2005, as empresas fabricantes ou importadoras de cosméticos instaladas no Brasil são orientadas a implementar um sistema de cosmetovigilância que seja de fácil acesso ao consumidor e profissionais de saúde. A legislação determina que a indústria crie uma base de dados a partir das informações coletadas e tem obrigação de investigar as ocorrências. Caso a situação implique em risco para a saúde do usuário, a indústria precisa notificar a ANVISA e à autoridade sanitária dos Estados partes do MERCOSUL envolvidas (ANVISA, 2005; ICCR, 2014b).

3.4 A legislação referente a utilização de MI/Kathon CG em cosméticos

3.4.1 União Europeia

A Europa é conhecida pela qualidade e segurança dos cosméticos disponíveis para a comercialização. A União Europeia (UE) possui comitês técnicos para a avaliação da

segurança dos cosméticos, de modo que muitos países seguem as diretrizes estabelecidas no continente. A *European Commission* (EC) conta com o comitê independente *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) para a análise e emissão de pareceres a respeito da segurança dos cosméticos. Dessa forma, apenas os preservativos que passaram por uma avaliação de risco pela SCCS são liberados para o uso. A criação do SCCS foi precedida pelo *Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products* (SCCNFP). Vale ressaltar, que a avaliação de risco é feita a partir do dossiê toxicológico apresentado pela indústria (SCHWENSEN; THYSSEN, 2016).

Após a epidemia de DCA ao Kathon CG por volta de 1980, a MI foi liberada para o uso em produtos químicos industriais em 2000 e comercialização em cosméticos na Europa no ano de 2005. Basketter et al. (2003) já haviam detectado um potencial sensibilizante forte da MI no teste de proliferação linfocitária, semelhante ao do formaldeído. Apesar disso, dois pareceres do SCCNFP (SCCNFP/0805/04 e SCCNFP/0625/02) reconheciam o conservante como seguro em relação ao risco de alergias (BASKETTER et al., 2003; SCCNFP, 2003, 2004), motivando a liberação da MI para o uso em cosméticos, com e sem enxague, na UE na concentração máxima de 0,01% (100 ppm) (BURNETT et al., 2010). Como consequência, no continente a partir de 2010 notou-se um aumento sem precedentes de DCA a este conservante, de modo que enquanto a prevalência de testes positivos para MI foi entre 1,5-2,5% no ano de 2010, já se observava em 2014 um índice entre 6-12%, com relevância clínica superior a 70-80% (SCHWENSEN; THYSSEN, 2016).

No ano de 2014, a EC solicitou novo parecer sobre o uso da MI em cosméticos a SCCS, que dessa vez, sugeriu que o preservativo fosse banido de cosméticos sem enxague e que sua utilização nos produtos com enxague, não deveria ultrapassar a concentração de 15 ppm. Na ocasião, a indústria discordou e solicitou uma revisão dos limites da MI toleráveis em cosméticos com enxague, alegando que a concentração de 100 ppm seria segura. Já em 2016, a EC organizou uma votação com a participação de representantes de diversos comitês, que reafirmaram a necessidade de banir a MI de cosméticos sem enxague. Assim, após a aprovação da regulação EC nº 2016/1198 pelo Conselho e Parlamento Europeu, a indústria recebeu o prazo de seis meses para efetuar a substituição da MI nos cosméticos sem enxague (EUROPEAN COMMISSION, 2016). Dessa forma, desde 12 de fevereiro de 2017, apenas os cosméticos com enxague fabricados e comercializados na UE podem conter MI. Por sua vez,

nestes cosméticos enxaguáveis, desde abril de 2018, é tolerada a concentração máxima de 0,0015% de MI (EUROPEAN COMMISSION, 2017).

3.4.2 Estados Unidos da América (EUA)

A regulação dos cosméticos nos EUA é uma atribuição do FDA, sendo as duas principais leis referentes ao tema a *Federal Food, Drug, and Cosmetic Act* e a *Fair Packaging and Labeling Act* (FDA, 2018). Embora recomende, o FDA não determina a obrigatoriedade de registro da composição, sendo a única exceção, a adição de corantes, que deve ser aprovada pela agência. Dessa forma, a segurança do cosmético é uma atribuição e responsabilidade da indústria (FDA, 2017). O *Cosmetic Ingredient Review* (CIR) é uma instituição americana criada em 1976 para avaliar e revisar ingredientes utilizados em cosméticos, sendo composta por comitê formado por dermatologista, toxicologista, representante dos consumidores, cientistas da indústria, entre outros. A indústria de cosméticos dos EUA tende a seguir as recomendações do CIR quanto a concentração segura das substâncias neste tipo de produto (ICCR, 2014b). Em relação às isotiazolinonas, o CIR revisou as orientações de segurança para o uso da MI em 2014, determinando que o preservativo está liberado em qualquer tipo de cosmético na concentração de até 100 ppm, enquanto diferentes concentrações são indicadas para o MCI/MI: 7,5 ppm para os sem enxague e 15 ppm para os com enxague (CIR, 2014).

3.4.3 Brasil e MERCOSUL

A criação do Mercado Comum do Sul (MERCOSUL) a partir do Tratado de Assunção em 1991, visou o estabelecimento de um bloco econômico regional que propiciasse o livre comércio na América do Sul. Com o intuito de facilitar o fluxo de mercadorias, foi necessário estabelecer parâmetros regulatórios a serem adotados nos Estados participantes, no comércio entre eles e nas exportações extrazona. Dessa forma, a legislação brasileira atual sobre a composição de cosméticos segue a RDC Nº 29/2012 da ANVISA, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”. Esta RDC orienta que o Kathon CG seja utilizado até 15 ppm e a MI até 100 ppm em cosméticos. A concentração recomendada segue as orientações da *European Directive* nº 76/768/EEC, e

não considera as alterações propostas em 2016 no continente europeu. Além disso, a MI ainda é tolerada tanto em cosméticos sem, quanto com enxague (ANVISA, 2012b).

As diferentes concentrações admitidas em cosméticos dos preservativos MI e Kathon CG em outros países podem ser vistas na Tabela 1.

4 DISCUSSÃO

O Brasil possui uma legislação consistente e detalhada sobre a regulamentação dos cosméticos fabricados e comercializados no país. Esta legislação sanitária brasileira tem sido atualizada e adaptada às exigências do MERCOSUL e de outros países, visando facilitar a comercialização de produtos e o aumento da segurança dos cosméticos. Muitas determinações adotadas, como a descrição dos constituintes nos rótulos e a responsabilidade da indústria sobre a segurança toxicológica dos produtos, encontram paralelos em outros Estados. Ações de cosmetovigilância são cobradas dos fabricantes de cosméticos e reforçadas por uma plataforma de notificação de eventos adversos acessível aos profissionais de saúde e à população. Diante do exposto, é pertinente o questionamento do porquê no país ainda não há dados epidemiológicos consistentes sobre uma possível epidemia de sensibilização a MI e alerta da cosmetovigilância sobre a utilização deste preservativo em cosméticos. Tal questionamento é embasado pelos altos limites da MI ainda tolerados e o grande consumo de cosméticos no Brasil, o que faz supor que o país tem alta probabilidade de apresentar o processo epidêmico já observado em outros locais desde 2010. Algumas explicações como a dificuldade da realização do diagnóstico da DCA a MI, desconhecimento dos sistemas de vigilância em saúde, ausência de estudos multicêntricos regulares e falta de uma rede de integração de dados até com os países parceiros comerciais podem justificar o cenário atual e merecem ser mais bem avaliadas.

É fato reconhecido que o diagnóstico correto de um evento adverso sempre precede a sua notificação. Enquanto os testes toxicológicos permitem a avaliação de segurança de um cosmético antes de sua comercialização, basicamente, a análise de risco pós-venda depende dos dados produzidos em estudos que avaliam a dermatite de contato (SCHWENSEN; THYSSEN, 2016). Neste contexto, deve-se discutir a realização do teste epicutâneo para detecção da sensibilização a MI. Atualmente no Brasil está disponível a bateria padrão brasileira com 30 substâncias, que foi elaborada a partir da análise dos alérgenos mais prevalentes no país pelo Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato (GBEDC, 2000). No entanto, a despeito dos relatos do aumento em todo mundo da

sensibilização a metilisotiazolinona, esta substância ainda não foi incluída na bateria padrão brasileira, que contém apenas a mistura MCI/MI (SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015). Consequentemente, o diagnóstico da DCA a MI no país não pode ser realizado em grande escala, sendo possivelmente limitado a centros de pesquisa, o que compromete a geração de dados fidedignos.

A subnotificação dos casos de reações adversas a cosméticos parece ser uma realidade brasileira e internacional representando um dos primeiros desafios à cosmetovigilância (OLIVEIRA et al., 2013; SAUTEBIN, 2007; SPORTIELLO et al., 2009). Tradicionalmente, os sistemas de vigilância de efeitos adversos tendem a privilegiar as reações a medicamentos, além de alterações relacionadas a insumos hospitalares, enquanto pouca atenção tem sido dada aos cosméticos (SAUTEBIN, 2007). Soma-se a isso que a maior parte das reações aos cosméticos são leves, o que muitas vezes motiva a automedicação sem registro hospitalar (CÁCERES GUEVARA; LANG; ARAGÓN NOVOA, 2016; SAUTEBIN, 2007). Sautebin et al. (2007) descreveram que em uma pesquisa realizada com mais de três mil consumidores europeus, pelo menos 60% dos que apresentaram reação adversa a cosméticos, não procurou qualquer tipo de assistência médica. No entanto, algumas reações podem ser consideradas graves, pois quadros de eczema alérgico por vezes são exuberantes, motivando internação hospitalar. No Brasil, entre os anos de 2006-2011 foram notificados à ANVISA apenas 735 casos de eventos adversos a cosméticos. Embora no período tenha-se notado um aumento progressivo dos relatos, os cosméticos representaram apenas a sexta causa de notificação, sendo a primeira o efeito adverso a medicamento, com 37.696 registros (OLIVEIRA et al., 2013).

TABELA 1- Concentrações toleradas de metilisotiazolinona e Kathon CG em diversos países e blocos comerciais segundo o tipo de cosmético (com ou sem enxague)

Substância	Tipo de cosmético	MERCOSUL	UE	EUA	Canadá	China	Austrália	Japão
MI	com enxague	0,01%	0,0015%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01% (exceção: produtos aplicados em mucosas)
	sem enxague	0,01%	Não	0,01%	0,01%	0,01%	Não	0,01% (exceção: produtos aplicados em mucosas)
Kathon CG (MCI/MI) (3:1)	com enxague	0,0015%	0,0015%	0,0015%	0,0015%	0,0015%	0,0015%	0,10% (exceção: produtos aplicados em mucosas)
	sem enxague	Não	Não	0,00075%	Não	Não	Não	Não

Fonte: (CIR, 2014; CIRS, 2016; EUROPEAN COMMISSION, 2016, 2017; FLURY; PALMER; NIXON, 2018; JAPAN, 2000)

UE – União Europeia

EUA – Estados Unidos da América

MERCOSUL -Mercado Comum Sul-americano

MI – Metilisotiazolinona

MCI - Metilcloroisotiazolinona

Neste contexto, cabe o questionamento sobre a eficácia da comunicação dos eventos adversos aos cosméticos pelas principais fontes alimentadoras do sistema de informação, sendo ela a indústria e os serviços de saúde. Diante da obrigatoriedade da notificação dos eventos indesejáveis que acarretem risco à saúde do usuário (RDC 332/2005), avaliações regulares dos sistemas de atendimento ao consumidor, dos bancos de dados e do fluxo de informações da indústria deveriam ser realizadas para garantir a transparência e eficácia do sistema. Um fator a ser lembrado é o possível desconhecimento dos profissionais de saúde e da população sobre a existência de um instrumento de notificação no país. Huf et al. (2013) realizaram um inquérito populacional no Rio de Janeiro, Brasil, sobre reações adversas a cosméticos e observaram que entre os 200 participantes, apenas 1,5% afirmara conhecer o sistema NOTIVISA. Entrevista realizada com trinta médicos dermatologistas no Rio de Janeiro em 2013, mostrou que apenas 30% dos profissionais conhecia o NOTIVISA, embora nenhum deles tivesse utilizado o sistema (RITO, 2013). Considerando que a existência de dados é essencial para o estabelecimento de ações de vigilância, deve-se pensar medidas que aprimorem os sistemas de informação. Faz-se necessário o investimento na divulgação da existência do NOTIVISA e da sensibilização sobre a importância da alimentação do sistema, visando a obtenção de dados confiáveis que embasarão a legislação de cosméticos e políticas públicas no país.

Uma possibilidade para o fortalecimento do processo de notificação seria a seleção de centros de referência para o rastreamento e registro de reações adversas a cosméticos, nos moldes da já existente Rede Sentinela de Hospitais para notificação de efeitos adversos de medicamentos. Sabe-se que a criação dessa rede foi importante para a melhoria da qualidade dos dados de notificação de eventos indesejáveis às drogas (OLIVEIRA et al., 2013). O estabelecimento de uma Rede Sentinela de efeitos adversos a cosméticos, deveria contar com a participação das sociedades médicas, centros universitários e de pesquisa, principalmente na área de dermatologia e alergologia, além das empresas fabricantes e importadoras. Esta Rede Sentinela poderia contribuir também com estudos multicêntricos em DCA realizados de modo regular, contando inclusive com a participação dos demais Estados do MERCOSUL.

Os dados produzidos pelos estudos multicêntricos precisam ser computados e analisados. Um exemplo de sistema que tem facilitado a obtenção de dados em grande escala sobre DCA é o *European Surveillance System on Contact Allergies* (ESSCA) existente na

UE, desde 2002. Este consiste em um sistema de registro internacional de doenças alimentado por doze países do continente, que tem permitido além de pesquisas científicas, ações de vigilância em DCA (UTER et al., 2016). Um sistema dessa natureza fornece informações válidas e atualizadas para que medidas preventivas sejam tomadas baseadas em evidências. As informações obtidas precisam responder questões como a importância atual de antigos alérgenos, quais são os alérgenos emergentes, as condições de exposição associadas a DCA a um alérgeno específico e possíveis padrões atípicos de alergia. Utilizando-se deste sistema, a cosmetovigilância pode definir eventos como sentinelas, a exemplo do aumento da sensibilização acima de determinado patamar e verificar a eficácia das intervenções propostas, baseada na redução da sensibilização a um determinado antígeno (SCHNUCH et al., 2011).

Quanto a legislação referente a utilização da MI e do Kathon CG em cosméticos, o Brasil e o MERCOSUL não são os únicos a admitirem altas concentrações destes preservativos, independentemente do tipo de cosmético. Até o momento, os limites mais rígidos sobre a aplicação de isotiazolinonas em cosméticos e um maior número de publicações discutindo a legislação foram vistos na Europa. A demora na alteração da legislação dos países parece contribuir para a propagação da epidemia, uma vez que maiores concentrações da MI predispõe a sensibilização. O fato de haver uma maior tolerância com cosméticos enxaguáveis não se justifica, pois já se demonstrou que estes podem causar a reagudização do quadro em pacientes previamente sensibilizados a MI (BOUSCHON et al., 2019; YAZAR et al., 2015). Uma grande parte dos países segue as determinações de segurança estabelecidas pela União Europeia. O Brasil é um destes Estados, porém, até o momento, não adotou as modificações de limites aceitos da MI propostas nos anos de 2016 e 2017. A hegemonia de países europeus e dos EUA nas questões sanitárias regulatórias do mundo globalizado são esperadas diante dos altos custos envolvidos no desenvolvimento de pesquisas toxicológicas e de monitoramento de dados. Frequentemente, os países em desenvolvimento carecem de recursos financeiros, humanos e estruturais para dar prosseguimento a estas pesquisas e acabam adotando determinações estrangeiras (LUCCHESI, 2003). A interdependência da legislação de cosméticos no país em relação ao MERCOSUL, pode justificar a demora na decisão sobre as alterações dos limites, pois exige a discussão com os demais participantes do bloco econômico. Ressalta-se que na literatura não foram encontrados também relatos de aumento de casos de DCA a MI na Argentina,

Paraguai, Uruguai ou Venezuela. É possível que as explicações sobre a ausência de dados no Brasil também sejam pertinentes a estes países.

Diante da discussão dos limites toleráveis de MI em cosméticos, cabe o questionamento à indústria sobre a restrição ou abandono do uso deste conservante. No entanto, tem-se conhecimento que de uma forma geral é da natureza química dos preservativos uma maior reatividade na superfície, fato que permite a interação com microrganismos, e ao mesmo tempo o desencadeamento de respostas imunológicas que levam a sensibilização. O fato de uma substância química ter potencial sensibilizante não impede que esta seja utilizada em cosméticos, desde que aplicada na menor concentração possível tolerada pela maior parte da população. No entanto, uma avaliação pertinente é a real eficácia biocida da MI e do Kathon CG em concentrações baixas como as propostas na Europa (LUNDOV et al., 2011). Não é fácil encontrar substitutos seguros, afinal, um preservativo ideal deve ter ação bactericida e fungicida amplas, permanecer estável independentemente dos demais componentes do cosmético, não alterar a cor e o odor do produto, além de ser bem tolerado pelo meio ambiente e pelos seres humanos. Alternativas futuras demandam desenvolvimento tecnológico para a síntese de cosméticos sem conservantes ou criação de embalagens que minimizem o contato das mãos do usuário com o produto, o que reduz a chance de contaminação (DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017). Outra possibilidade seria a associação de preservativos, uma vez que já foi demonstrado que substâncias de menor potencial sensibilizante como o fenoxietanol, através de sinergismo, mantêm a eficácia de isotiazolinonas e outros conservantes, mesmo que estes sejam utilizados em baixas concentrações (LUNDOV et al., 2011). O retorno do uso dos parabens em maior escala também pode ser considerado, já que demonstraram ser mais seguros do que as isotiazolinonas em termos do risco de sensibilização (DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017).

As limitações desse trabalho estão relacionadas a não inclusão de outras bases eletrônicas internacionais, como Scopus e *Web of Science*, o que pode ter levado a perda de algum estudo relevante, principalmente no tópico de legislação internacional da MI. Outros trabalhos podem não ter sido identificados ou selecionados em função da percepção pessoal dos pesquisadores. Ressalta-se que não havia entre os autores especialista na área de legislação de cosméticos e cosmetovigilância. Deve ser lembrado ainda, que a revisão de escopo trabalha com questões mais amplas do que a revisão sistemática, admitindo trabalhos

qualitativos, sem necessariamente avaliar a qualidade metodológica, o que pode ter comprometido a caracterização de algum tópico.

Quanto a cosmetovigilância no Brasil, não foram encontrados documentos ou estudos que descrevessem o fluxo de informações e ações após a notificação na indústria e no próprio NOTIVISA. A dificuldade de acesso aos dados do sistema de notificação não permitiu averiguar os possíveis casos relatados de sensibilização a MI no país.

5 CONCLUSÕES

A cosmetovigilância demanda ações integradas multidisciplinares, no menor tempo possível, com o intuito não só de detectar efeitos adversos relacionados a cosméticos, mas a adoção de medidas preventivas. O Brasil reúne condições favoráveis para se prever que a epidemia de sensibilização a MI também esteja ocorrendo no país e apesar disso, o princípio da precaução ainda não foi adotado. Nota-se uma fragilidade da rede de cosmetovigilância, causada especialmente pelo desconhecimento do sistema de notificação, da grande dependência de dados produzidos pela indústria e de uma certa falta de transparência desses resultados para a sociedade. Faz-se necessária a integração entre organizações médicas, autoridades sanitárias brasileiras e produtores de cosméticos a fim de que uma rede sentinela para detecção de reação adversas seja estabelecida a nível nacional e do Mercosul. Embora este estudo tenha sido focado na epidemia de alergia a MI, ele poderia ser referente a qualquer outro conservante ou constituinte de cosméticos. Considerando a grande reatividade química dos preservativos, é de se esperar que outras epidemias de alergia ocorrerão. Assim, devemos continuamente discutir as ferramentas da cosmetovigilância de modo a intervir de forma precoce e eficaz na legislação dos cosméticos.

6 REFERÊNCIAS

AERTS, O.; GOOSSENS, A.; GIORDANO-LABADIE, F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. **Eur J Dermatol**, v. 25, n. 3, p. 228–233, jun. 2015.

ALCHORNE, A. DE O. DE A.; ALCHORNE, M. M. DE A.; SILVA, M. M. Occupational dermatosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 137–147, abr. 2010.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada n° 79, de 28 de agosto de 2000. Estabelece a definição e classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e outros com abrangência neste contexto. Diário Oficial da União 31 ago 2000; Seção 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Uso do termo "hipoalergênico" em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. ANVISA; 28 de setembro de 2001. Parecer Técnico n° 5.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada n° 332, de 1 de dezembro de 2005. As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal Cosméticos e Perfumes, instaladas no Território Nacional deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância. Diário Oficial da União 01 dez 2005; Seção 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada n° 47, de 16 de março de 2006. Regulamento Técnico "Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes". Diário Oficial da União 17 mar 2006; Seção 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2ª ed. Brasília: ANVISA; 2012.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada n° 03, de 20 de janeiro de 2012. Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas. Diário Oficial da União 20 jan 2012; Seção 1. (a).

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada n° 29, de 1 de junho de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Diário Oficial da União 04 jun 2012; Seção 1. (b)

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada n° 44, de 09 de agosto de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre Lista de substâncias corantes permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial da União 10 ago 2012; Seção 1. (c)

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 08, de 29 de setembro de 2014. Critérios para adesão, participação e permanência dos serviços de saúde na Rede Sentinela. Diário Oficial da União 01 out 2014; Seção 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 07 de 10 fevereiro de 2015. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial da União 29 fev 2015; Seção 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 237 de 16 julho de 2018. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes infantis. Diário Oficial da União 17 jul 2018; Seção 1.

BASKETTER, D. D. A. et al. Biocides: Characterization of the Allergenic Hazard of Methylisothiazolinone. **Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 22, n. 4, p. 187–199, 1 jan. 2003.

BEHRENS, I.; CHOCIAI, J. G. A cosmetovigilância como instrumento para a garantia da qualidade na indústria de produtos cosméticos. **Visão Acadêmica**, v. 8, n. 1, 2007.

BOOTH, A. “Brimful of STARLITE”: toward standards for reporting literature searches. **Journal of the Medical Library Association**, v. 94, n. 4, p. 421-e205, out. 2006.

BOUSCHON, P. et al. Methylisothiazolinone allergic contact dermatitis: assessment of relapses in 139 patients after avoidance advice. **Contact Dermatitis**, 17 jan. 2019.

BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 27 jan, 1999.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, de 23 set 1976.

BURNETT, C. L. et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. **International Journal of Toxicology**, v. 29, n. 4 Suppl, p. 187S-213S, jul. 2010.

CÁCERES GUEVARA, P. N.; LANG, K. L.; ARAGÓN NOVOA, M. Cosmetovigilancia: un estudio de alcance. **Rev. colomb. ciencias quim. farm**, p. 305–327, 2016.

CASTANEDO-TARDANA, M. P.; ZUG, K. A. Methylisothiazolinone. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 24, n. 1, p. 2–6, fev. 2013.

CIR. **Cosmetic Ingredient Review - Amended Safety Assessment of Methylisothiazolinone as Used in Cosmetics**, 20 jun. 2014. Disponível em: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/mthiaz062014tent_0.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

CIRS. Chemical Inspection and Regulation Service- EU Public Consultation on Methylisothiazolinone (MI) Ban for Leave-on Cosmetic Products Launched. **CIRS**, 11 maio 2016.

DE GROOT, A. C.; HERXHEIMER, A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8633, p. 314–316, 11 fev. 1989.

DEZA, G.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 17, n. 4, p. 263–268, ago. 2017.

DUARTE, I. A. G. et al. Dermatite de contato. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 75(5), p. 529–548, out. 2000.

EUROPEAN COMISSION. **SUE REPORTING GUIDELINES**, jul. 2013. Disponível em: <<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/13251/attachments/1/translations/en/renditions/native>>. Acesso em: 15 dez. 2018

EUROPEAN COMISSION. 1223/2009. COMMISSION REGULATION (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. . 22 jul. 2016.

EUROPEAN COMISSION. COMMISSION REGULATION (EU) 2017/ 1224 - amending Annex V to Regulation (EC) No 1223 / 2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. . 6 abr. 2017, p. 3.

FEDERAL TRADE COMMISSION - **Fair Packaging and Labeling Act**. Disponível em: <<https://www.ftc.gov/enforcement/rules/rulemaking-regulatory-reform-proceedings/fair-packaging-labeling-act>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

FLURY, U.; PALMER, A.; NIXON, R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 3, p. 189–191, 2018.

GBEDC. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria-padrão brasileira de teste de contato. **An. bras. dermatol**, v. 75, n. 2, p. 147–156, abr. 2000.

GUYOMARD, C. **Post-marketing surveillance of cosmetic products across the globe**. Ontario (Canadá), 22 maio 2014. Disponível em: <http://www.ontarioscc.org/index_htm_files/SCC%20ONTARIO%20May%2022nd%2014_Post-marketing%20surveillance%20of%20cosmetic%20products%20across%20the%20globe_Releasable%20Version.pdf>

HUF, G. et al. Adverse reactions to cosmetic products and the Notification System in Health Surveillance: a survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 4, p. 1017–1020, dez. 2013.

ICCR. **International Cooperation on Cosmetic Regulation. 8th annual meeting, 2014 in Ottawa, Canada**, jun. 2014a. Disponível em: <www.iccr-cosmetics.org/files/2214/5071/7390/2015-12_General_and_Technical_Frequently_Asked_Questions_FAQs_on_Preservatives_in_Cosmetics.pdf>

ICCR. **International Cooperation on Cosmetics Regulation - REPORT FOR THE INTERNATIONAL COOPERATION ON COSMETICS REGULATION. Allergens in Cosmetics and Personal Care Products: Comparison of Jurisdictional Regulatory Approaches**, jul. 2014b. Disponível em: <https://www.iccr-cosmetics.org/files/8414/1407/7467/2014-07_Allergens_-_Comparison_of_Regulatory_Approaches.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

ICCR. **International Cooperation on Cosmetics Regulation. 12th Annual Meeting Held in Tokyo, Japan**, 10 dez. 2018. Disponível em: <<https://www.iccr-cosmetics.org/files/7715/3236/1935/ICCR->

12_Japan_Chairmanship_Annual_meeting_held_in_Tokyo_-_outcome_available_for_download_2.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2018

JAPAN. **Ministry of Health and Welfare Notification No.331 - Standards for Cosmetics. Provisional Translation**, 2000. Disponível em: <www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000032704.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science: IS**, v. 5, p. 69, 20 set. 2010.

LUCCHESI, G. A internacionalização da regulamentação sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 2, p. 537–555, 2003.

LUNDOV, M. D. et al. Low-level efficacy of cosmetic preservatives. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 33, n. 2, p. 190–196, abr. 2011.

MENNÉ, T.; WAHLBERG, J. E. Risk assessment failures of chemicals commonly used in consumer products. **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 4, p. 189–190, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria nº 1.660, de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União 23 jul 2009; Seção 1.

OLIVEIRA, J. R. DE et al. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 4, p. 671–678, dez. 2013.

RITO, P. N. **O estudo da notificação à vigilância sanitária dos eventos adversos causados por produtos cosméticos**. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2013.

SANTOS, MMA. **Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária - NOTIVISA**. In: V SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO EM INDÚSTRIA COSMÉTICA. Curitiba, 21 jun. 2013. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/13610/Sistema_de_Notificao_de_Vigilancia_Sanitria__NOTIVISA.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

SAUTEBIN, L. A cosmetovigilance survey in Europe. **Pharmacological Research**, v. 55, n. 5, p. 455–460, maio 2007.

SCCNFP. **The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP). Opinion Concerning Methylisothiazolinone (COLIPA No. P94), Adopted on 18 March 2003, SCCNFP/0625/02.**, 2003. Disponível em:

<https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out_201.pdf>.

Acesso em: 1 dez. 2018

SCCNFP. **The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP). Opinion Concerning Methylisothiazolinone (COLIPA No. P94), Adopted on 23 April 2004, SCCNFP/0805/04.**, 2004. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out270_en.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2018.

SCHERRER, M. A. R. et al. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 527–527, jun. 2014.

SCHERRER, M. A. R.; ROCHA, V. B.; ANDRADE, A. R. C. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 912–914, dez. 2015.

SCHNUCH, A. et al. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. **British Journal of Dermatology**, v. 164, n. 6, p. 1316–1325, jun. 2011.

SCHWENSEN JF, BREGNBAK D, JOHANSEN JD. Recent trends in epidemiology, sensitization and legal requirements of selected relevant contact allergens. **Expert Rev Clin Immunol**. 2016;12(3):289–300.

SCHWENSEN, J. F.; THYSSEN, J. P. Contact Allergy to Preservatives—Is the European Commission a Commendable Risk Manager? **Cosmetics**, v. 3, n. 3, p. 29, set. 2016.

SHANE, H. L.; LONG, C. M.; ANDERSON, S. E. Novel cutaneous mediators of chemical allergy. **Journal of Immunotoxicology**, p. 1–15, 1 mar. 2019.

SPORTIELLO, L. et al. Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. **Pharmacological Research**, v. 59, n. 2, p. 101–106, fev. 2009.

FDA.US Food & Drug Administration [internet]. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [acesso em 29 sep 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>

FDA. US Food & Drug Administration [Internet]. Cosmetics & U.S. Law. [acesso em 11 nov 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm2005209.htm>

UTER, W. et al. Registries in Clinical Epidemiology: the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). **Methods of Information in Medicine**, v. 55, n. 2, p. 193–199, 2016.

VIGAN, M.; CASTELAIN, F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use “in practice”. **European Journal of Dermatology**, n. 6, p. 643–649, 2014.

YAZAR, K. et al. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. **The British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 1, p. 115–122, jul. 2015.

5.2 Aplicação das baterias de teste de contato brasileiras no diagnóstico de dermatite de contato alérgica a cosméticos

Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho

Maria das Graças Mota Melo

Liliane Reis Teixeira

RESUMO

Fundamentos: Os cosméticos são utilizados atualmente de forma ampla por todas as faixas etárias. Assim, reações adversas como a dermatite de contato alérgica podem tornar-se um problema de saúde pública. O teste de contato alérgico é a ferramenta diagnóstica utilizada para identificar o agente suspeito.

Objetivos: Avaliar a prevalência de alergia a cosméticos, os alérgenos implicados, características da população acometida, e o rendimento do teste com cosméticos *in natura*.

Método: Trata-se de estudo seccional realizado a partir dos testes de contato aplicados entre 2013-17 em um Serviço de Dermatologia Relacionada ao Trabalho e em um ambulatório de dermatoses alérgicas.

Resultados: Dentre os 768 testes realizados, 251 (32,7%) tiveram o diagnóstico de dermatite de contato alérgica a cosméticos, predominando mulheres (80,1%) com idade média de 43,7 anos. Os locais mais acometidos foram mãos (49%) e face extensora dos membros superiores (43,8%). Os alérgenos mais prevalentes com relevância na bateria padrão foram o Kathon CG (60,2%) e perfume-Mix (18,9%), enquanto na de cosméticos foram a resina tonsilamida/formaldeído (14,1%) e trietanolamina (9,6%). Os cosméticos com melhores rendimentos no teste *in natura* foram esmaltes (61,8%) e hidratantes (53,8%).

Limitações do estudo: Ressalta-se a dificuldade de acesso a alguns alérgenos atuais relevantes para os cosméticos como a metilisotiazolinona e a questão de o fototeste de contato não ter sido realizado em todos casos suspeitos de fotossensibilidade.

Conclusões: A alergia a cosméticos é uma importante causa de indicação de testes de contato e a composição da bateria padrão brasileira precise ser revista.

Palavras-chave: dermatite alérgica de contato; hipersensibilidade tardia; aditivos em cosméticos; teste de contato.

ABSTRACT

Background: Cosmetics are currently used widely by all age groups. Thus, adverse reactions such as allergic contact dermatitis can become a public health problem. The patch test is the diagnostic tool used to identify the suspect agent.

Objectives: To evaluate the prevalence of allergy to cosmetics, the allergens involved, characteristics of the affected population, and the performance of the test with fresh cosmetics.

Method: This is a cross-sectional study carried out based on the contact tests applied between 2013-17 in a work-related dermatology service and in an allergic dermatosis clinic.

Results: Among the 768 tests performed, 251 (32.7%) were diagnosed with cosmetic allergic contact dermatitis, predominantly women (80.1%) with an average age of 43.7 years. The most affected sites were the hands (49%) and the extensor face of the upper limbs (43.8%). The most prevalent allergens with relevance in the standard battery were Kathon CG (60.2%) and perfume-Mix (18.9%), while in the cosmetics sector were tonsilamide / formaldehyde resin (14.1%) and triethanolamine (9, 6%). The cosmetics with the best performance in the test were enamels (61.8%) and moisturizers (53.8%).

Study limitations: It is worth noting the difficulty in accessing some current allergens relevant to cosmetics, such as methylisothiazolinone, and the fact that the photopatch test was not carried out in all suspected cases of photosensitivity.

Conclusions: Cosmetic allergy is an important cause of indication for patch testing and the composition of the Brazilian patch test series should be reviewed.

Keywords: allergic contact dermatitis; delayed hypersensitivity; additives in cosmetics; patch test.

1 INTRODUÇÃO

Os cosméticos são produtos utilizados por todas as faixas etárias como parte da rotina diária de cuidados com o corpo. São empregados com o intuito de embelezamento, higiene, redução de odores ou alteração da aparência corporal podendo ser aplicados na pele, mucosas ou fâneros. O crescente e amplo consumo destes produtos em todo o mundo faz com que as reações adversas possam ser um problema de saúde pública (BOONCHAI; DESOMCHOK; IAMTHARACHAI, 2011). Habitualmente observa-se uma subnotificação destes eventos indesejáveis, principalmente porque na maior parte das vezes as reações são consideradas leves e não motivam atendimento em serviço de saúde (OLIVEIRA et al., 2015; SPORTIELLO et al., 2009). Dentre estas, encontram-se reações do tipo irritativa e alérgica (hipersensibilidade tardia e imediata), além de fotoagravadas ou fotoinduzidas (GOOSSENS, 2011).

O evento adverso mais comum aos cosméticos é a dermatite de contato irritativa, uma reação não imunologicamente mediada, onde um agente químico ou físico produz um dano direto a barreira cutânea (NGUYEN; YIANNIAS, 2019). Porém, frequentemente a dermatite de contato alérgica (DCA) recebe maior atenção por relacionar-se a reações mais graves e necessitar de teste diagnóstico para elucidação do alérgeno (ZARAGOZA-NINET et al., 2016). Estima-se que 1 a 5% da população seja sensibilizada a algum agente cosmético, sendo que os produtos sem enxague parecem apresentar um maior potencial alergênico do que os enxaguáveis (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015). Constituintes de cosméticos, como fragrâncias e preservativos, respondem por uma boa parte dos casos de DCA (BOONCHAI; DESOMCHOK; IAMTHARACHAI, 2011; DAVIES; JOHNSTON, 2011). Alguns deles como o formaldeído na década de 1960, e mais recentemente, a partir de 2010, a metilisotiazolinona, têm sido implicados em epidemias de DCA (AERTS; GOOSSENS; GIORDANO-LABADIE, 2015; DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017).

O diagnóstico da DCA a cosméticos é feito através da história clínica e exame físico que revela a compatibilidade da topografia das lesões com as áreas de aplicação dos produtos. Neste sentido, o contato com um cosmético ocorre através da aplicação direta do produto na pele ou mucosas, do contato indireto com superfícies contaminadas, a exemplo de toalhas, do contato por aerodispersóides, como no caso de perfumes, através do contato direto com familiares e amigos (conubial), além da via sistêmica, como na inalação ou

ingesta de fragrâncias, especiarias ou aromatizantes (BRASCH et al., 2014; DE GROOT, 2019b).

O teste de contato permite reforçar este diagnóstico e indicar o constituinte específico do cosmético envolvido na reação. No Brasil, a bateria padrão contém 30 substâncias sendo que pelo menos 18 elementos podem ser encontrados em cosméticos. Além dessa, pode-se utilizar as baterias de cosméticos com mais 10 elementos e séries recentes que contemplam substâncias relacionadas a cosméticos de unhas/esmaltes, cabelos e outros alérgenos emergentes. O rendimento do teste epicutâneo pode ser ampliado com uso dos cosméticos “in natura”, pois estima-se que 15 % dos pacientes apresentem reação positiva para seus próprios produtos (GONZÁLEZ-MUÑOZ; CONDE-SALAZAR; VAÑÓ-GALVÁN, 2014). Outros métodos complementares para o diagnóstico de DCA a cosméticos são o *Repeat Open Application Test* (ROAT) e o teste aberto (JOHANSEN et al., 2015; ORTON; WILKINSON, 2004).

Os objetivos deste trabalho foram avaliar a prevalência de DCA a cosméticos, os alérgenos mais implicados, características clínicas e demográficas dos pacientes acometidos, e o rendimento do teste com cosméticos *in natura* no diagnóstico do evento adverso.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional transversal, realizado a partir das informações secundárias dos prontuários dos pacientes submetidos ao teste de contato em um Serviço de Dermatologia Relacionada ao Trabalho e um ambulatório de Dermatoses Alérgicas. O primeiro recebe pacientes maiores de 18 anos oriundos do Sistema Único de Saúde (SUS) para investigação de dermatoses quanto aonexo ocupacional, enquanto o segundo encontra-se em um hospital filantrópico, atendendo todas as faixas etárias por livre demanda. A pesquisa foi conduzida na cidade do Rio de Janeiro e os testes aplicados no período de 2013 a 2017.

O teste epicutâneo foi realizado com as baterias padrão (30 substâncias) e de cosméticos (10 substâncias) brasileiras em 768 pacientes. Naqueles em que havia suspeita de dermatite de contato induzida por cosméticos de uso pessoal, caso o produto fosse não enxaguável, foi testado *in natura* (93 pacientes). Os cosméticos na forma de pó, a exemplo de sombra e pó compacto, foram testados após a adição de uma gota de água destilada ao produto. Os cosméticos enxaguáveis tiveram os rótulos analisados quanto a composição

química. O teste foi aplicado preferencialmente no dorso, utilizando-se *Finn Chambers*® na fita tipo *Sponsor*, sendo as leituras realizadas com 48 e 96 horas, utilizando-se a gradação proposta pelo Grupo Internacional de Estudo em Dermatites de Contato (+, ++, +++, RI) (LACHAPELLE; MAIBACH, 2012). O exame foi postergado nos pacientes que apresentavam lesão de eczema ativo extensa ou grave, naqueles que vinham em uso de imunossupressor sistêmico nos quais a medicação pudesse ser suspensa, nos pacientes recentemente expostos a radiação ultravioleta ou que fizeram uso de corticoide tópico na área a ser testada, além de grávidas e lactantes. Em alguns pacientes que apresentavam um padrão clínico sugestivo de fotossensibilidade (69 casos) realizou-se também o fototeste de contato, com equipamento portátil Prolumina® (Prolumina, Cotia, Brasil) (23 pacientes). Este consiste em técnica semelhante ao teste citado anteriormente, sendo que as substâncias suspeitas são aplicadas em duplicata e após 48 horas do exame, parte delas são irradiadas com 5 J de ultravioleta A (UVA). Após 96 horas do início do teste, realizou-se uma segunda leitura visando avaliar possíveis padrões de fotoagravamento ou fotoindução. A relevância clínica foi estabelecida de acordo com a correspondência dos resultados do teste de contato com a localização das lesões de eczema.

Nas consultas subseqüentes, os pacientes foram avaliados quanto a evolução da dermatite para estabelecimento do diagnóstico final e da relevância clínica (atual, passada, inconclusivo, não relevante) dos resultados encontrados no teste de contato. A relevância atual de um teste foi definida quando os alérgenos encontrados justificavam os sintomas observados ao exame clínico.

Os dados foram tabulados e analisados no programa SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). Na população com DCA a cosméticos, calculou-se a idade média e o desvio padrão, além do tempo de duração dos sintomas antes do diagnóstico. Neste grupo descreveram-se ainda as proporções dos dados demográficos e clínicos segundo o índice MOAHLFA (*male, occupational dermatitis, atopic dermatitis, hand, leg, face, age > 40*) (UTER et al., 2004). Determinou-se a prevalência de testes positivos para os constituintes da bateria padrão que tivessem relação com cosméticos, da bateria de cosméticos e de produtos de uso pessoal testados *in natura*, além da relevância clínica dos mesmos. Esta última foi estabelecida quando os achados do teste de contato justificavam as lesões de eczema observadas ao exame clínico. O rendimento do teste de contato com cosméticos *in natura* foi calculado a partir da divisão do número de testes positivos para determinado produto sobre o total de testes realizados com este cosmético. A associação entre o sexo e demais componentes do índice

MOAHLFA, da localização das lesões e da dermatite atópica com os alérgenos das baterias foi avaliada utilizando-se o teste qui-quadrado e de Fischer.

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética da instituição proponente (número do documento 12783519.2.0000.5240).

3 RESULTADOS

No período de 2013 a 2017, realizaram-se 768 testes de contato, sendo 323 (42,1%) pacientes do serviço de Dermatologia Relacionada ao Trabalho e 445 (57,9%) do ambulatório de Dermatoses Alérgicas. Havia uma suspeita prévia a realização do teste de alergia a cosméticos em 293 (38,2%) pacientes, sendo confirmada a dermatite de contato alérgica a estas substâncias em 251 (32,7%).

A idade média dos pacientes foi 43,7 anos (SD:14,7). A prevalência de alergia a cosméticos foi maior no sexo feminino (201/80,1%) e na faixa etária maior do que 40 anos (148/59%). A face foi acometida em 36,2% (91) dos pacientes, sendo que o sexo feminino apresentou maior prevalência de lesões neste sítio ($p < 0,02$), além dos membros inferiores ($p < 0,03$) (Tabela 1). As mãos foram os locais mais acometidos pela DCA a cosméticos (123/49%), sendo observado eczema nas palmas em 31,5% (79) dos casos e do dorso das mãos em 29,5% (74). Apesar de não ser contemplada no MOAHLFA, foi relevante o acometimento da face extensora de membros superiores (110/43,8%) e da face extensora de membros inferiores (89/35,5%). A mediana do tempo de duração dos sintomas previamente ao diagnóstico foi de 12 meses (IQ 25-75: 6 - 36).

TABELA 1: Características demográficas e clínicas dos pacientes com dermatite de contato alérgica a cosméticos, segundo o índice MOAHLFA

	Sexo			Valor de p
	Total N	Masculino N(%)	Feminino N(%)	
M (ale) (sexo)	251	50(19,9)	201(80,1)	-
O (ccupational)	75	12(16)	63(84)	0,16
A (topic dermatitis)	16	4(25)	12(75)	0,75*
H (and)	123	22(17,9)	101(82,1)	0,43
L (eg)	97	26(26,8)	71(73,2)	<0,03
F (ace)	91	11(12)	80(88)	<0,02
A (ge) > 40 anos	148	33(22,3)	115 (77,7)	0,26

* Teste de Fisher

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

A análise dos resultados positivos dos testes de contato mostrou que o preservativo Kathon CG (150/60,2%), foi o alérgeno mais prevalente da bateria padrão entre os pacientes com DCA por cosméticos, seguido de sulfato de níquel (91/36,5%), perfume MIX (47/18,9%), thimerosal (47/18,9%), parafenilendiamina (31/12,4%), cloreto de cobalto (31/12,4%) e formaldeído (25/10%). Já na bateria de cosméticos as substâncias com maior prevalência de resultado positivo foram resina tonsilamida/formaldeído (35/14,1%), trietanolamina (24/9,6%), bronopol (8/3,2%), Germall 115 (8/3,2%) e Amerchol L-101 (7/2,8%). Não houve nenhum teste positivo para ácido sórbico ou clorexidina. Ressalta-se no entanto, que entre os alérgenos mais prevalentes da bateria padrão, os únicos que mostraram relevância clínica atual maior do que 50% foram o Kathon CG (99%), perfume - MIX (87,5%), parafenilendiamina (68,8%) e formaldeído (68%), enquanto todas as substâncias mais prevalentes da bateria de cosméticos evidenciaram relevância significativa (Tabela 2). A síndrome da pele excitada ocorreu em 31 casos (12,4%).

TABELA 2 - Prevalência de testes de contato positivos e relevância clínica atual de alérgenos de cosméticos presentes na bateria padrão e dos elementos constituintes da bateria de cosméticos

(continua)

	Testes positivos	Relevância clínica atual
	N(%)	N(%)*
Bateria padrão		
Fragâncias		
Bálsamo do peru	15(6)	12(80)
Perfume – MIX	48(19,1)	42(87,5)
Preservativos		
Butilfenol-para-terciário	1(0,4)	0
Formaldeído	25(10)	17(68)
Irgasan DP 300	2(0,8)	0
Kathon CG	150(60,2)	149 (99)
Paraben MIX	4(1,6)	2 (50)
Propilenoglicol	3(1,2)	3 (100)
Quaternium-15	7(2,8)	3 (42,9)
Thimerosal	48(19,1)	2 (4,1)

(conclusão)

	Testes positivos	Relevância clínica atual
	N(%)	N(%)*
Antioxidantes		
Hidroquinona	6(2,4)	0
Emulsificantes		
Lanolina	5(2)	5 (100)
Tinturas/outros cosméticos de cabelos		
Parafenilenodiamina	31(12,4)	22 (68,8)
PPD	13(5,2)	1 (7,7)
Cosméticos de unhas		
Colofônio	10(4)	2 (20)
Resina epóxi	2(0,8)	1(50)
Metais		
Bicromato de potássio	17(6,8)	6 (35,3)
Cloreto de cobalto	32(12,7)	13 (40,6)
Sulfato de níquel	92(36,7)	38 (41,3)
Bateria de cosméticos		
Preservativos		
Ácido sórbico	0	0
Bronopol	8(3,2)	5 (62,5)
Cloracetamida	1(0,4)	0
Clorexidina	0	0
Germall 115 (imidazolidinilureia)	8(3,2)	5 (62,5)
Antioxidantes		
BHT	1(0,4)	1(100)
Emulsificantes		
Amerchol L-101	7(2,8)	4(66,7)
Trietanolamina	24(9,6)	18 (75)
Tinturas/outros cosméticos de cabelos		
Tioglicolato de amônia	1(0,4)	1 (100)
Cosméticos de unhas		
Resina tonsilamida/formaldeído	35(14)	29 (82,9)

*Porcentagem válida em relação aos testes positivos, considerando os inconclusivos

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

Em 93 casos (37,1%) realizou-se o teste com o cosmético suspeito *in natura*, a saber: esmalte (34), hidratante (39), desodorante (17), perfume (25), creme para pentear os cabelos (20), filtro solar (12), batom/hidratante labial (8) entre outros. Os maiores rendimentos com o teste do produto *in natura* foram vistos com os esmaltes (61,8%), hidratante facial/corporal (53,8%), filtro solar (41,7%) e perfumes/colônia (36%). Alguns cosméticos como sombra de olhos, rímel e pó compacto não apresentaram positividade em nenhum teste (Tabela 3).

Um dos alérgenos mais comuns de esmaltes, a resina tonsilamida/formaldeído, foi positiva em 35 (14%) casos de DCA a cosméticos. No entanto, entre os pacientes que testaram esmaltes *in natura* e tiveram resultado positivo (21), 8 casos foram negativos para a resina tonsilamida/formaldeído e não apresentaram testes positivos relevantes para outros alérgenos presentes na bateria padrão. Entre aqueles que testaram o filtro solar (12), havia um padrão clínico sugestivo de fotossensibilidade em três. Destes, apenas um realizou fototeste de contato, cujo resultado foi negativo. Ressalta-se, no entanto, que estes pacientes apresentavam teste de contato positivo para outras substâncias fotossensibilizantes como Kathon CG (1), cloreto de cobalto (1) e perfume MIX (1).

TABELA 3 – Rendimento dos testes de contato realizados com cosméticos *in natura*

Tipo de cosmético	Total de testes	Resultados positivos	Rendimento
	N	N	%
Hidratante facial/corporal	39	21	53,8
Esmalte	34	21	61,8
Perfumes/colônia	25	9	36
Creme para pentear os cabelos	20	2	10
Desodorante	17	2	11,8
Filtro solar	12	5	41,7
Batom/hidratante labial	8	2	25
Blush	4	1	25
Base facial	7	2	28,6
Lápis/delineador de olhos	4	1	25

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

A análise da associação entre a localização das lesões e os alérgenos mais prevalentes por segmento com relevância clínica atual, evidenciou que o Kathon CG foi o alérgeno mais comum com significância estatística. Outras associações observadas por segmento corporal com significância estatística foram: parafenilendiamina e couro cabeludo ($p < 0,01$); resina tonsilamida/formaldeído, face ($p < 0,02$) e região palpebral/periorbitária ($p < 0,01$); perfume-MIX, axilas ($p < 0,01$) e membros superiores ($p < 0,05$) (Tabela 4). A dermatite atópica mostrou associação com significância estatística apenas com o acometimento de membros superiores ($p < 0,01$) entre os portadores de DCA a cosméticos.

O padrão de fotossensibilidade foi observado em 69 (27,5%) casos de DCA a cosméticos, embora destes, apenas 23 tenham realizado fototeste de contato, sendo cinco positivos para o Kathon CG, com padrão de fotoagravamento. No entanto, vale a pena ressaltar neste grupo, a positividade do teste com as baterias padrão e de cosméticos para outras substâncias conhecidamente fotossensibilizantes como: bálsamo do peru (4), Kathon CG (65), cobalto (7), perfume-MIX (10), colofônio (2), etilenodiamina (1), parafenilendiamina (5), formaldeído (13) e resina tonsilamida/formaldeído (3). Não houve testes positivos para clorexidina. No entanto, a associação com significância estatística só foi observada com Kathon CG ($p < 0,01$), parafenilendiamina ($p < 0,01$) e resina tonsilamida/formaldeído ($p < 0,01$). Testes positivos para mais de um fotoalérgeno simultaneamente foram vistos em 31 pacientes com fotoeczema.

TABELA 4 – Associação entre localização das lesões e os alérgenos mais prevalentes por segmento corporal das baterias padrão e de cosméticos brasileiras, que apresentaram relevância clínica atual

(continua)			
Localização	Alérgenos	Testes positivos	Valor de p
		N(%)	
Couro cabeludo	Kathon CG	9(56,25)	0,53
	Sulfato de níquel	5(31,25)	0,63
	Parafenilendiamina	6(37,5)	<0,01
Face	Kathon CG	46(53,5)	<0,01
	Sulfato de níquel	35(40,7)	0,35
	Resina tonsilamida/formaldeído	19(22,1)	<0,02

Localização	Alérgenos	Testes positivos N(%)	(conclusão)
			Valor de p
Pálpebras/periorbitário	Kathon CG	10(31,25)	<0,01
	Sulfato de níquel	15(46,9)	0,21
	Resina tonsilamida/formaldeído	11(34,4)	<0,01
Lábios/perioral	Kathon CG	9(47,4)	0,13
	Sulfato de níquel	10(52,6)	0,14
	Thimerosal	4(21,1)	0,82
	Resina tonsilamida/formaldeído	4(21,1)	0,43
Pescoço/inframentoniano	Kathon CG	26(53)	0,09
	Perfume MIX	13(26,5)	0,19
	Sulfato de níquel	23(46,9)	0,10
Tronco	Kathon CG	68(76,4)	<0,01
	Perfume MIX	19(21,3)	0,67
	Sulfato de níquel	30(33,7)	0,43
Axilas	Perfume-MIX	7(43,7)	<0,01
	Kathon CG	11(68,7)	0,65
	Sulfato de níquel	6(37,5)	0,96
Membros superiores	Kathon CG	92(76,7)	<0,01
	Perfume-MIX	30(25)	<0,05
	Sulfato de níquel	40(33,3)	0,25
Mãos	Thimerosal	28(23,9)	0,06
	Kathon CG	88(75,2)	<0,01
	Sulfato de níquel	44(37,6)	0,81
Membros inferiores	Kathon CG	73(80,2)	<0,01
	Perfume MIX	20(22,7)	0,53
	Sulfato de níquel	29(31,9)	0,21
Pés	Kathon CG	46(78)	<0,01
	Thimerosal	12(20,3)	0,77
	Sulfato de níquel	16(27)	0,07

Fonte: Elaborada com base na análise das informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

4 DISCUSSÃO

A DCA a cosméticos foi o diagnóstico final em 32,7% dos testes de contato realizados nessa amostra. Boonchai et al. (2011) demonstraram que 29% dos testes realizados em Bangkok, entre 1999 e 2008, foram positivos para alérgenos relacionados a cosméticos (BOONCHAI; DESOMCHOKE; IAMTHARACHAI, 2011). Já em Valência na Espanha, a prevalência média de DCA a cosméticos entre os testes de contato realizados no período de 2005-13 foi de 11,6% (ZARAGOZA-NINET et al., 2016). O perfil demográfico observado entre os casos de DCA a cosméticos neste estudo corrobora o que já havia sido observado na literatura, um maior acometimento do sexo feminino, na idade entre 20 e 50 anos (BOONCHAI; DESOMCHOKE; IAMTHARACHAI, 2011; ORTON; WILKINSON, 2004; SILVA; BOSCO; MOZER, 2012; ZARAGOZA-NINET et al., 2016). O maior número de reações adversas registradas entre mulheres pode ser justificado devido ao elevado consumo de cosméticos por este grupo, além de uma maior preocupação com questões estéticas e de saúde, quando comparadas aos homens. A faixa etária citada costuma consumir maior quantidade de maquiagem, produtos antienvelhecimento e despigmentantes (BOONCHAI; DESOMCHOKE; IAMTHARACHAI, 2011).

Quanto a localização das lesões, a literatura geralmente associa a DCA a cosméticos com o acometimento da região cefálica, especialmente da face (BEVILAQUA et al., 2019). No entanto, neste estudo houve predomínio das lesões nas mãos, dado já descrito em outro trabalho (ZARAGOZA-NINET et al., 2016). Deve-se destacar também o prevalente acometimento da face extensora de membros superiores, uma área fotoexposta que não é habitualmente descrita, mas pode estar relacionado a alta sensibilização pelo Kathon CG vista neste trabalho, um conhecido agente fotossensibilizante. A mediana da duração dos sintomas (12 meses) antes do diagnóstico foi próxima a descrita por Zaragoza-Ninet et al (2016) em Valência, que correspondeu a 17,2 meses (ZARAGOZA-NINET et al., 2016).

A análise das substâncias mais prevalentes, tanto na bateria padrão, quanto na de cosméticos, reflete o que já se esperava na literatura, com o predomínio de alergia a preservativos e fragrâncias (BOONCHAI; DESOMCHOKE; IAMTHARACHAI, 2011). O contato diário da pele com estas substâncias, presentes não só em cosméticos, mas em produtos diversos como materiais de limpeza, aumenta a chance de sensibilização (SCHWENSEN; THYSSEN, 2016). Dados europeus demonstram que a alergia a preservativos de cosméticos permanece estável e frequente em vários países do bloco (SCHWENSEN; THYSSEN, 2016; WILKINSON et al., 2002), embora trabalhos

dinamarqueses apontem que toda vez que um novo preservativo é introduzido no mercado, observa-se um aumento de casos de DCA a este tipo de substância (SCHNUCH et al., 2011; THYSSEN et al., 2010). Sabe-se que a sensibilização a preservativos é um fator de risco para a ocorrência de eczema disseminado, situação em que três ou mais segmentos corporais são acometidos (BOONCHAI et al., 2019).

O Kathon CG é um preservativo que consiste na mistura de metilcloroisotiazolinona (MCI) e metilisotiazolinona (MI), na proporção 3:1 respectivamente, utilizado em cosméticos enxaguáveis no Brasil na concentração de até 15 ppm (ANVISA, 2012). Nos anos de 1980, esta mistura esteve relacionada a uma epidemia de DCA a cosméticos, onde era empregada em alta concentração (30 ppm) (DE GROOT; HERXHEIMER, 1989). A alta prevalência de testes positivos para o Kathon CG, chegando a 60% dos casos de DCA a cosméticos neste estudo, possivelmente reflete a ocorrência no país da epidemia de sensibilização a porção MI da mistura, relatada em todo o mundo a partir de 2010 (HERMAN et al., 2019). Apesar de Scherrer et al (2015) terem descritos casos de sensibilizados a MI no país, este preservativo ainda não foi adicionado a bateria padrão nacional e não existem estudos epidemiológicos sobre a ocorrência da epidemia no Brasil (GBEDC, 2000; SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015). O teste em separado da MI justifica-se porque o Kathon CG possui uma concentração baixa desta substância, de forma que indivíduos alérgicos a esta isotiazolinona podem não ser identificados quando apenas a mistura é utilizada. Nos países europeus, onde o Kathon CG é testado na concentração de 0,01-0,02% no meio aquoso, estima-se que 21% dos pacientes com teste positivo para MI têm o teste negativo para a mistura (CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013; ENGFELDT et al., 2017; ISAKSSON et al., 2014).

Ainda em relação aos preservativos de cosméticos, apesar da alta prevalência de testes positivos para o Thimerosal, a maior parte destes não apresentou relevância clínica. O Thimerosal é composto pela porção etilmercúrica e pelo ácido tiosalicílico, sendo empregado como preservativo em vacinas, cosméticos e produtos oftalmológicos. A baixa relevância clínica, apesar da alta prevalência em testes de contato, já motivou a sua retirada das baterias padrão dos Estados Unidos da América (EUA) e da Europa e deveria ser considerada também no Brasil (BELSITO, 2002; BREITHAUPT; JACOB, 2008; NGUYEN; YIANNIAS, 2019).

O formaldeído e seus liberadores são frequentemente adicionadas aos cosméticos devido a suas propriedades antimicrobianas. Estima-se que 25% dos cosméticos produzidos nos EUA e na Europa contenham pelo menos um dos cinco liberadores de formaldeído mais comuns, a saber: quaternium 15, bronopol, diazolidiniluréia, imidazolinidiluréia (Germal 115) e DMDM hidantoína. A sensibilização pode ocorrer ao formaldeído, aos seus liberadores ou a ambas as substâncias (DE GROOT; VEENSTRA, 2010). Neste trabalho, o formaldeído, o bronopol e o Germal 115 estiveram entre os testes mais prevalentes com relevância clínica em ambas as baterias. Estudo realizado nos EUA entre 2013-14 mostrou que o formaldeído ocupou a nona posição entre os agentes mais prevalente de DCA (DEKOVEN et al., 2017). Nos últimos anos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem empreendido esforços na limitação do uso de altas concentrações de formaldeído em cosméticos no Brasil. Atualmente o uso desta substância é permitido apenas como conservante de cosméticos e endurecedor de unhas, nas concentrações máximas de 0,2% e 5% respectivamente. Não há concentração segura para o emprego do formaldeído, do glutaraldeído ou do ácido glioxílico em produtos para alisamento dos cabelos. Ressalta-se que o glutaraldeído é quimicamente semelhante ao formaldeído, e que o ácido glioxílico ao ser aquecido também libera esta substância (ANVISA, 2009, 2013, [s.d.]).

Comparada aos demais preservativos, a prevalência de testes positivos para o paraben-MIX (1,6%) foi baixa. Inicialmente, os parabens foram restringidos em cosméticos devido ao temor do potencial sensibilizante, além do efeito hormonal que poderia aumentar o risco de câncer de mama em mulheres e levar a infertilidade nos homens (DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017; FRANSWAY et al., 2018; KIRCHHOF; DE GANNES, 2013). No entanto, isto não foi comprovado em estudos subsequentes e esta substância tem sido sugerida como uma alternativa a preservativos com maior potencial sensibilizante, a exemplo da MI. Neste mesmo sentido, tem-se cogitado retirá-lo da bateria padrão e testá-lo de forma isolada apenas em casos específicos (DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017).

As fragrâncias são um dos alérgenos mais comuns de cosméticos e também estão presentes em produtos de limpeza de uso doméstico e profissional, tecidos, produtos odontológicos, condimentos, papéis, medicamentos tópicos, entre outros, o que amplia as possíveis fontes de exposição (DE GROOT, 2019b). Na Europa, desde 2003 foi estabelecida uma lista de 26 substâncias químicas relativas a fragrâncias, todas sensibilizantes prevalentes, que obrigatoriamente devem estar presentes nos rótulos, caso estejam na

concentração maior do que 10 ppm em cosméticos sem enxaque e maior do que 100 ppm naqueles enxaguáveis (CHENG; ZUG, 2014). A triagem de DCA a fragrâncias na bateria padrão brasileira é feita através do perfume-mix (álcool cinâmico, aldeído cinâmico, eugenol, isoeugenol, geraniol, hidroxicitronelal e oak moss Absolute a 7% em petrolatum) e do bálsamo do peru (25% em petrolatum). Recentemente, a criação da bateria Regional América (Asac Pharma, São Paulo, Brazil) permitiu a testagem de outros elementos relativos a perfumes na mistura Fragrância mix (liral, citral, farnesol, citronelol, aldeído hexil cinâmico, e cumarina a 14% em petrolatum). Neste trabalho, a prevalência de testes positivos para o perfume-mix foi de 19,1% entre os pacientes com DCA a cosméticos, enquanto a média mundial de testes positivos para uma mistura similar, a fragrância mix I (amil cinamal, cinamal, álcool cinâmico, eugenol, oak moss, geraniol, isoeugenol, and hidroxicitronelal) varia entre 4-11% (CHENG; ZUG, 2014). Esta prevalência maior observada neste trabalho pode ser justificada pela amostra analisada ser constituída apenas por pacientes sabidamente com DCA a cosméticos. Idealmente, diante de um teste positivo para uma mistura de elementos de fragrância, há indicação do teste em separado destas substâncias. Dentre os constituintes do perfume-mix, os mais implicados na sensibilização são o Oak Moss Absolute, seguido do isoeugenol e geraniol. No entanto, deve-se ter em mente que aproximadamente um terço dos testes com os elementos isolados é negativo, sendo isso atribuído a reações falso-positivas irritativas ao perfume-mix ou a concentração insuficiente do alérgeno isolado para elicitare a resposta imunológica (DE GROOT, 2019a).

A parafenilenodiamina é uma amina aromática empregada principalmente em tinturas de cabelo e tatuagens de henna. O uso cada vez mais precoce destas tatuagens transitórias, especialmente pela população infantil, tem contribuído para o aumento da incidência de sensibilização a parafenilenodiamina, especialmente nesta faixa etária (PÓNYAI et al., 2016). Esta amina geralmente é adicionada aos cosméticos para intensificar a coloração e aumentar a durabilidade do tingimento (ENCABO DURÁN; ROMERO-PÉREZ; SILVESTRE SALVADOR, 2018). Estudo realizado na Ásia, onde a tatuagem temporária de henna é popularmente utilizada e contém altas concentrações de p-parafenilenodiamina, mostrou que a positividade dos testes de contato para esta substância variou de 6.5% a 9.8%, entre os anos de 1999-2008, enquanto no presente trabalho foi observada uma prevalência de 12% (BOONCHAI; DESOMCHOKE; IAMTHARACHAI, 2011).

Os metais podem ser encontrados em sombra para os olhos (cromo e níquel), rímel (cromo), tintura de cabelo (cobalto e níquel), esmalte (cobalto), entre outros. Diversos países estabelecem limites máximos para a utilização destes metais em cosméticos, porém eles podem aparecer como impurezas por serem de natureza ubíqua. Sabe-se que o cromo (Cr), cobalto (Co), níquel (Ni), cádmio (Cd) e chumbo (Pb) podem estar presentes como impurezas de pigmentos empregados em sombras para os olhos ou oriundos de recipientes metálicos utilizados na síntese destes produtos (IWEGBUE et al., 2016). Idealmente, a concentração destes metais em cosméticos e materiais de limpeza deve ser inferior a 1 ppm, a fim de minimizar a chance de elicitção da reação alérgica entre os sensibilizados (BASKETTER et al., 2003). No entanto, Iwegbue et al (2016) ao avaliarem a presença de metais em cosméticos de uso facial comercializados na Nigéria, encontraram Ni, Cr e Co acima dos limites de segurança, nas concentrações de 1.6–80 ppm, 18–288ppm e 2.3–28 ppm, respectivamente (IWEGBUE et al., 2016). Da mesma forma, Al-Saleh et Al-Enazi (2011), encontram Ni e Cr acima do limite desejável em 35,7% e 14,3% respectivamente, das amostras de batons comercializados na Arábia Saudita (AL-SALEH; AL-ENAZI, 2011). Análise de maquiagens comercializadas no Brasil demonstrou a concentração de cromo e cobalto, respectivamente, nos seguintes produtos: sombra para os olhos (4.3–3085ppm; 2.6–8.4 ppm), corretivo facial (4.2ppm; <0,09 ppm); batom (4.1ppm; 0.23ppm), base líquida (5.2ppm; 2.4ppm) e pó compacto (5.0–18.4ppm; 2.5–2.8ppm) (DALMAZIO; MENEZES, 2011). Apesar do teste de contato positivo com o sulfato de níquel ser prevalente, frequentemente sua relevância clínica para DCA a cosmético é difícil de ser estabelecida. Borghi et al. (2019) em estudo multicêntrico conduzido na Itália com mulheres sensibilizadas ao níquel e um grupo controle, ambos com relato de uso de maquiagens, demonstraram que não houve diferença estatística entre os grupos quanto a ocorrência de dermatite periorbitária (BORGHI et al., 2019). Ao exemplo do observado neste trabalho, Murad & Marren (2016) descreveram que no estudo dos alérgenos associados a dermatite facial, o níquel foi a substância mais prevalente (26/32,2%), porém, apenas 5% dos testes apresentaram relevância clínica atual. (MURAD; MARREN, 2016).

O teste de contato com os produtos de uso pessoal do paciente permite a identificação de novos alérgenos ainda não contemplados na bateria padrão nacional e ajuda a definir a relevância de um teste positivo. No entanto, deve ser lembrado que um teste negativo com o cosmético não exclui o diagnóstico, pois o mesmo pode conter uma concentração tão baixa do alérgeno suspeito que não é possível desencadear a elicitção (DE GROOT, 2019b;

JOHANSEN et al., 2015). Neste trabalho, os cosméticos com maior rendimento no teste de contato foram os esmaltes (61,8%) e hidratantes/emolientes corporais (53,8%). Boonchai et al. (2011), em trabalho realizado na Ásia, demonstraram que os perfumes/fragrâncias (52,38%) apresentaram a maior taxa de positividade, seguido de desodorantes (27,8%).

A bateria padrão de teste de contato brasileira já contempla múltiplas substâncias presentes em cosméticos. A realização rotineira da série de cosméticos é preconizada apenas quando há a suspeita de DCA a este tipo de produto, visando aumentar a acurácia do teste epicutâneo (ALANI; DAVIS; YIANNIAS, 2013). No entanto, neste estudo ambas as baterias foram testadas consecutivamente em todos os pacientes, objetivando-se aumentar o rendimento do teste, uma vez que desde que foi instituída no ano 2000, a bateria padrão nacional sofreu uma única intervenção em 2007 (DUARTE; LAZZARINI, 2007; GBEDC, 2000). A Sociedade Europeia de Dermite de Contato preconiza que um alérgeno deve ser incluído na bateria padrão de um país quando a sensibilização a este exceder 0,5 – 1% dos testes realizados e for clinicamente relevante (BRUZE et al., 1999; JOHANSEN et al., 2015). Diante deste dado, poderia ser considerada a adição à bateria padrão brasileira dos seguintes componentes da série de cosméticos: resina tonsilamida/formaldeído (14%), trietanolamina (9,6%), Germall-115 (3,2%), bronopol (3,2%) e Amerchol L-101 (2,8%). Ressalta-se, no entanto, que seria necessário avaliar se a amostra escolhida neste estudo realmente representa a população de um país continental como o Brasil. Além disso, outros preservativos muito empregados em cosméticos e de alta prevalência de sensibilização em outros países, como a metilisotiazolinona, metildibromo glutaronitrila, cocamidopropil betaina e iodopropinil butilcarbamato poderiam ser considerados (BOONCHAI; DESOMCHOK; IAMTHARACHAI, 2011; DEZA; GIMÉNEZ-ARNAU, 2017).

O conhecimento da relação dos alérgenos com os sítios mais acometidos orienta a busca dos possíveis cosméticos implicados no quadro e auxilia na restrição de produtos antes da aplicação do teste de contato. Murad & Marren (2014) mostraram em trabalho realizado na Escócia uma maior prevalência de testes positivos para sulfato de níquel e MI/Kathon CG entre os pacientes com eczema facial (MURAD; MARREN, 2016). Neste trabalho, o Kathon CG (<0,015) e a resina tonsilamida/formaldeído (<0,019) apresentaram associação estatisticamente significativa com o acometimento facial e periorbitário, ao contrário do sulfato de níquel, que apesar de prevalente, não teve significância. Destaca-se que o Kathon CG foi o alérgeno que mais se associou com o acometimento de diferentes sítios e isso tem

relação com a já citada epidemia de DCA a MI, que possivelmente também ocorre no Brasil. O acometimento de diferentes áreas corporais pode ser justificado pela presença da MI em cosméticos de diferentes naturezas, aplicados na região cefálica, tronco e membros, além do potencial fotossensibilizante das isotiazolinonas (AERTS et al., 2018; PIRMEZ; FERNANDES; MELO, 2015).

Substâncias químicas fotossensibilizante presentes em cosméticos podem ser relevantes em um país como o Brasil, com alta incidência de radiação ultravioleta em boa parte do território, durante todo o ano. Apesar disso, não está disponível no país uma bateria específica para fototeste de contato. Assim, pode-se utilizar elementos da bateria padrão ou de outras séries, isolados, cujo potencial fotossensibilizante é conhecido para realização do teste, a exemplo da metilisotiazolinona/Kathon CG (AERTS et al., 2017; PIRMEZ; FERNANDES; MELO, 2015), perfume-mix (DE GROOT, 2019b), parafenilenodiamina (HANDA; MAHAJAN; DE, 2012; MUKKANNA; STONE; INGRAM, 2017), e resina tonsilamida/formaldeído (VILAPLANA; ROMAGUERA, 2000). Os filtros solares relacionam-se a reações de fotoeczema devido à presença na fórmula de preservativos e fragrâncias com este potencial ou por reação aos filtros químicos ultravioleta A e B, dentre eles a benzofenona-3 e -4, octilmtoxocinamato, octocrileno, entre outros (DE GROOT; ROBERTS, 2014; RODRÍGUEZ et al., 2006; SCHAUDER; IPPEN, 1997).

Os pacientes com diagnóstico de DCA a cosméticos devem ser aconselhados sobre os produtos a serem restringidos. Assim, um importante instrumento no Brasil que tem facilitado a orientação destes pacientes é o “Programa de Prevenção de Alérgenos de Contato”. Este consiste em um software onde é possível selecionar um ou vários constituintes de cosméticos, na sua maioria preservativos e fragrâncias, e gerar uma lista personalizada de produtos sem o alérgeno pesquisado. Embora não contemple todos os cosméticos e medicamentos tópicos e injetáveis disponíveis no mercado nacional, é uma ferramenta útil para as orientações iniciais ao paciente (ROCHA et al., 2016).

As limitações deste estudo foram a não realização de fototeste de contato em todos os pacientes com padrão clínico de fotossensibilidade, assim como a não utilização da MI nos testes, o que teria permitido elucidar melhor os casos dos sensibilizados ao Kathon CG. A testagem dos elementos do perfume-MIX em separado, teria permitido conhecer melhor o padrão de alergia aos elementos da fragrância.

5 CONCLUSÕES

A DCA a cosméticos representa uma das principais causas da realização do teste de contato. O perfil de alérgenos observado é condizente com a maior prevalência esperada de conservantes e fragrâncias. No entanto, ressalta-se a alta prevalência de testes positivos para o Kathon CG, o que possivelmente reflete a ocorrência no Brasil da epidemia mundial de sensibilização a MI, que por sua vez deve ser adicionada a bateria padrão brasileira o quanto antes. A presença nesta última de elementos como o thimerosal e parabeno precisa ser revista, diante da baixa relevância clínica dos testes e da reduzida prevalência, respectivamente. O teste de contato com o cosmético *in natura*, além de confirmar o diagnóstico, pode ser uma alternativa quando há dificuldade de acesso a diferentes baterias e alérgenos individuais.

REFERÊNCIAS

AERTS, O. et al. Photoaggravated allergic contact dermatitis and transient photosensitivity caused by methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**, v. 78, n. 4, p. 241–245, 12 dez. 2017.

AERTS, O.; GOOSSENS, A.; GIORDANO-LABADIE, F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. **European journal of dermatology: EJD**, v. 25, n. 3, p. 228–233, jun. 2015.

ALANI, J. I.; DAVIS, M. D. P.; YIANNIAS, J. A. Allergy to cosmetics: a literature review. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 24, n. 6, p. 283–290, dez. 2013.

AL-SALEH, I.; AL-ENAZI, S. Trace metals in lipsticks. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 93, n. 6, p. 1149–1165, 1 jul. 2011.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada n° 36, de 17 de junho de 2009. Dispõe sobre a proibida a exposição, a venda e a entrega ao consumo de formol ou de formaldeído (solução a 37%) em drogaria, farmácia, supermercado, armazém e empório, loja de conveniência e *drugstore*. . 06 2009.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada n° 29, de 1 de junho de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. . 20 jan. 2012, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA Resolução de Diretoria Colegiada Nº 15, de 26 de Março de 2013. Aprova o regulamento técnico e lista as substâncias de uso cosmético: acetato de chumbo, pirogalol, formaldeído e paraformaldeído e dá outras providências. . 27 mar. 2013.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Orientações sobre alisantes**, [s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/alisantes>>. Acesso em: 8 dez. 2019

BASKETTER, D. A. et al. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. **Contact Dermatitis**, v. 49, n. 1, p. 1–7, jul. 2003.

BELSITO, D. V. Thimerosal: contact (non)allergen of the year. **American Journal of Contact Dermatitis: Official Journal of the American Contact Dermatitis Society**, v. 13, n. 1, p. 1–2, mar. 2002.

BEVILAQUA, M. et al. The diagnosis of cosmetic contact dermatitis: a study using standard, cosmetic, and hair cosmetic batteries. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 94, n. 3, p. 366–368, 29 jul. 2019.

BOONCHAI, W. et al. Associated factors of widespread pattern of dermatitis among patch test population: 12-Year retrospective study. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 1, p. e40–e45, fev. 2019.

BOONCHAI, W.; DESOMCHOK, R.; IAMTHARACHAI, P. Trend of contact allergy to cosmetic ingredients in Thais over a period of 10 years. **Contact Dermatitis**, v. 65, n. 6, p. 311–316, dez. 2011.

BORGHI, A. et al. Eyelid Dermatitis and Contact Sensitization to Nickel: Results from an Italian Multi-Centric Observational Study. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, v. 19, n. 1, p. 38–45, 2019.

BRASCH, J. et al. Guideline contact dermatitis. **Allergo Journal International**, v. 23, n. 4, p. 126–138, 2014.

BREITHAUPT, A.; JACOB, S. E. Thimerosal and the relevance of patch-test reactions in children. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 19, n. 5, p. 275–277, out. 2008.

BRUZE, M. et al. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 41, n. 5, p. 241–250, nov. 1999.

CASTANEDO-TARDANA, M. P.; ZUG, K. A. Methylisothiazolinone. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 24, n. 1, p. 2–6, fev. 2013.

CHENG, J.; ZUG, K. A. Fragrance allergic contact dermatitis. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 25, n. 5, p. 232–245, out. 2014.

DALMAZIO, I.; MENEZES, M. A. DE B. C. **Multi-elemental profile of some Brazilian make-up products by instrumental neutron activation analysis**. International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2011. **Anais...Belo Horizonte**: 24 out. 2011Disponível em: <http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:42107646>. Acesso em: 14 dez. 2019

DAVIES, R. F.; JOHNSTON, G. A. New and emerging cosmetic allergens. **Clinics in Dermatology**, v. 29, n. 3, p. 311–315, jun. 2011.

DE GROOT, A. C. **Monographs in Contact Allergy: Volume 2: Fragrances and Essential Oils**. [s.l.] CRC Press, 2019a.

DE GROOT, A. C. Contact Allergy to and Other Adverse Effects of Fragrances: A Brief Overview. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, 19 ago. 2019b.

DE GROOT, A. C.; HERXHEIMER, A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8633, p. 314–316, 11 fev. 1989.

DE GROOT, A. C.; ROBERTS, D. W. Contact and photocontact allergy to octocrylene: a review. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 4, p. 193–204, abr. 2014.

DE GROOT, A. C.; VEENSTRA, M. Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. **Contact Dermatitis**, v. 62, n. 4, p. 221–224, abr. 2010.

DEKOVEN, J. G. et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results 2013-2014. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 28, n. 1, p. 33–46, fev. 2017.

DEZA, G.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 17, n. 4, p. 263–268, ago. 2017.

DUARTE, I.; LAZZARINI, R. Estudo controlado, não randomizado, avaliando a interferência do posicionamento dos componentes da bateria padrão de testes, na positividade dos testes de contato. **Med Cutan Iber Lat Am**, v. 35(2), p. 76–82, 2007.

ENCABO DURÁN, B.; ROMERO-PÉREZ, D.; SILVESTRE SALVADOR, J. F. Allergic Contact Dermatitis Due to Paraphenylenediamine: An Update. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 109, n. 7, p. 602–609, set. 2018.

ENGFELDT, M. et al. Multicenter Patch Testing With Methylchloroisothiazoline/Methylisothiazolinone in 100 and 200 ppm Within the International Contact Dermatitis Research Group. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 28, n. 3, p. 215–218, jun. 2017.

FRANSWAY, A. F. et al. Parabens: Contact (Non)Allergen of the Year. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, 18 dez. 2018.

GBEDC. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. **An. bras. dermatol**, v. 75, n. 2, p. 147–156, abr. 2000.

GONZÁLEZ-MUÑOZ, P.; CONDE-SALAZAR, L.; VAÑÓ-GALVÁN, S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 105, n. 9, p. 822–832, nov. 2014.

GOOSSENS, A. Contact-allergic reactions to cosmetics. **Journal of Allergy**, v. 2011, p. 467071, 2011.

HANDA, S.; MAHAJAN, R.; DE, D. Contact dermatitis to hair dye: An update. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 78, n. 5, p. 583, 9 jan. 2012.

HERMAN, A. et al. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 33, n. 2, p. 267–276, fev. 2019.

ISAKSSON, M. et al. Multicentre patch testing with methylisothiazolinone by the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 5, p. 317–320, maio 2014.

IWEGBUE, C. M. A. et al. Concentrations and exposure risks of some metals in facial cosmetics in Nigeria. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 464–472, 1 jan. 2016.

JOHANSEN, J. D. et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 4, p. 195–221, out. 2015.

KIRCHHOF, M. G.; DE GANNES, G. C. The health controversies of parabens. **Skin Therapy Letter**, v. 18, n. 2, p. 5–7, fev. 2013.

LACHAPELLE, J.-M.; MAIBACH, H. I. **Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2012.

MUKKANNA, K. S.; STONE, N. M.; INGRAM, J. R. Para-phenylenediamine allergy: current perspectives on diagnosis and management. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 10, p. 9–15, 18 jan. 2017.

MURAD, A.; MARREN, P. Prevalence of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy in facial dermatitis: a single centre Irish study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 30, n. 1, p. 60–62, jan. 2016.

NGUYEN, H. L.; YIANNIAS, J. A. Contact Dermatitis to Medications and Skin Products. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 56, n. 1, p. 41–59, fev. 2019.

OLIVEIRA, A. P. M. DE et al. LEGISLAÇÃO DE COSMETOVIGILÂNCIA NO BRASIL E PERFIL DAS CONSUMIDORAS DE COSMÉTICOS DO CENTRO UNIVERSITÁRIO DE ANÁPOLIS. **Revista de Biotecnologia & Ciência (ISSN 2238-6629)**, v. 4, n. 1, 8 jun. 2015.

ORTON, D. I.; WILKINSON, J. D. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 5, n. 5, p. 327–337, 2004.

PIRMEZ, R.; FERNANDES, A. L. C.; MELO, M. G. M. Photoaggravated contact dermatitis to Kathon CG (methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone): a novel pattern of involvement in a growing epidemic? **The British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 5, p. 1343–1344, nov. 2015.

PÓNYAI, G. et al. para-Phenylenediamine Hypersensitivity: A Report From Budapest, Hungary, 2007-2014. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 27, n. 5, p. 303–307, out. 2016.

ROCHA, V. B. et al. Program for Contact Allergen Research (PPAC) - a new tool for dermatologists. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p. 390–392, jun. 2016.

RODRÍGUEZ, E. et al. Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colombia. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 22, n. 4, p. 189–192, ago. 2006.

SCHAUDER, S.; IPPEN, H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. **Contact Dermatitis**, v. 37, n. 5, p. 221–232, nov. 1997.

SCHERRER, M. A. R.; ROCHA, V. B.; ANDRADE, A. R. C. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 912–914, dez. 2015.

SCHNUCH, A. et al. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. **The British Journal of Dermatology**, v. 164, n. 6, p. 1316–1325, jun. 2011.

SCHWENSEN, J. F.; THYSSEN, J. P. Contact Allergy to Preservatives—Is the European Commission a Commendable Risk Manager? **Cosmetics**, v. 3, n. 3, p. 29, set. 2016.

SILVA, E. A.; BOSCO, M. R. M.; MOZER, É. Study of the frequency of allergens in cosmetics components in patients with suspected allergic contact dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 2, p. 263–268, abr. 2012.

SPORTIELLO, L. et al. Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. **Pharmacological Research**, v. 59, n. 2, p. 101–106, fev. 2009.

THYSSEN, J. P. et al. Temporal trends of preservative allergy in Denmark (1985-2008). **Contact Dermatitis**, v. 62, n. 2, p. 102–108, fev. 2010.

UTER, W. et al. Guidelines for the descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. **Contact Dermatitis**, v. 51, n. 2, p. 47–56, ago. 2004.

VILAPLANA, J.; ROMAGUERA, C. Contact dermatitis from tosylamide/formaldehyde resin with photosensitivity. **Contact Dermatitis**, v. 42, n. 5, p. 311–312, maio 2000.

WILKINSON, J. D. et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 4, p. 207–210, abr. 2002.

ZARAGOZA-NINET, V. et al. Allergic contact dermatitis due to cosmetics: A clinical and epidemiological study in a tertiary hospital. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 107, n. 4, p. 329–336, maio 2016.

5.3 Allergic Contact Dermatitis and Photosensitivity to Methylisothiazolinone/Kathon CG - Portrait of an Epidemic in Brazil

Aceito para publicação na *Contact Dermatitis*. 2019 Dec 17. doi: 10.1111/cod.13456.

Ana Luiza C Fernandes Villarinho

Maria das Graças M Melo

Liliane R Teixeira

Keywords: allergic contact dermatitis; methylchloroisothiazolinone; CAS no 26172-55-4; methylisothiazolinone; CAS no 2682-20-4; photoaggravation; photosensitivity

1 INTRODUCTION

Methylisothiazolinone (MI) is a preservative associated with an epidemic of allergic contact dermatitis (ACD) worldwide, mainly for its use in cosmetics where it is found alone or associated with methylchloroisothiazolinone (Kathon CG)^{1,2}. Studies on a possible increase in sensitization to MI in Brazil are still scarce, although cases of photoeczema associated with isothiazolinone allergy, an unusual pattern, have been reported in the country³. Brazilian standard patch test series does not contain MI and since its creation, Kathon CG has been tested on 0.5% petrolatum (FDA Allergenic)⁴, a concentration well above the 0.02% or 0.01% used in sets from other countries⁵. This study aimed to evaluate the profile of MI sensitization in Brazil, the efficacy of Kathon CG 0.5% in the detection of sensitized patients and the occurrence of photoeczema to isothiazolinones.

2 METHODS

This is a cross-sectional study conducted in 2016 and 2017, at two tertiary centers, a work-related dermatology clinic, and an allergic dermatosis clinic, both in the city of Rio de Janeiro, Brazil. The research was based on data from medical records.

The patch test was performed with the Brazilian standard series supplied by FDA Allergenic (Immunotech, Rio de Janeiro, Brazil) or Asac Pharma (Sao Paulo, Brazil). MI 0.2% aq was introduced in the Services testing routine in 2016. Kathon CG 0.02% aq was tested in 2017 only for research purposes. The substances were applied with the *Finn Chambers* (Immunotech, Rio de Janeiro, Brazil) and the readings were carried out according to the *International Contact Dermatitis Research Guidelines*. The photopatch test was performed with a portable Prolumina® equipment (Prolumina Cotia, Brazil) and the suspected substances irradiated with 5J/cm² UVA. The research was approved by the ethics committee (CAAE 12783519.2.0000.5240).

3 RESULTS

The patch test with the Brazilian standard series plus MI was performed consecutively on 305 patients. MI was positive in 26.6% (95% CI 21.5-31.4) of tests, with clinical relevance in 76 (93.8%). Kathon CG 0.5% was positive in 21.6% (95% CI 17-26.3)

of cases, with clinical significance in 63 (95.4 %). Table 1 shows the annual prevalence of positive contact tests for MI 0.2% and Kathon CG 0.5% and 0.02%.

We observed that 21% (17) of the patients with positive MI test displayed negative results for Kathon CG 0.5% (Kappa 0.82; 95%CI: 0.76-0.90) while for Kathon CG 0.02%, this proportion was 35.7% (20) (Kappa 0.72; 95%CI: 0.61-0.83). The positive agreement between MI and Kathon CG 0.5% was 0.87 (95%CI: 0.84-0.90), while this index for Kathon CG 0.02% was 0.78 (95%CI: 0.69-0.88).

TABLE 1 - Prevalence of positive tests for methylisothiazolinone 0.2% and Kathon CG 0.5% and 0.02%, in 2016 and 2017

Year	Kathon CG 0.5% total tests	Kathon CG 0.5% positive tests		MI 0.2% total tests	MI 0.2% positive tests		Kathon CG 0.02% total tests	Kathon CG 0.02% positive tests	
		N(%)	95% CI		N	N (%)		95% CI	N
2016	154	32(20.8)	14.4-28	102	20 (19.6)	12.4- 28.6	-	-	-
2017	205	48(23.4)	17.8-29.8	203	61 (30.1)	23.8- 36.9	192	36 (18.7)	13.2 - 24.2

Eczema predominating in exposed areas was described in 30 (37%) patients that were allergic to isothiazolinones. Photopatch test with MI and Kathon CG 0.5% was performed only in 18 patients. In four, it was possible to observe a pattern of photoaggravation, two related to MI and two to Kathon CG. However, it should be mentioned, that in 14 cases where it was not possible to describe a positive photopatch test, at least in 12 of these, the irradiated and non-irradiated areas showed a strongly positive (3+) reaction on D4. There was no association between isothiazolinone photoeczema and the use of photosensitizing drugs ($p < 0.26$) or another photosensitizing dermatosis.

4 DISCUSSION

The prevalence of sensitivity to MI in Brazil exceeds the highest rates observed so far in the literature^{2,6-8}. This high percentage in Brazil can be attributed to still tolerated high concentrations of this preservative in cosmetics, as well as cleaning products and paints. The

country, in agreement with the other members of MERCOSUR, adopts the maximum concentrations of 100 ppm for MI, regardless of the nature of the cosmetic ⁹.

The agreement with MI 0.2% was higher with Kathon GC 0.5% than with Kathon CG 0.02%. However, one should consider the risk of sensitization when using allergens at high concentrations in the patch test ⁵.

The low performance of the photopatch test regarding the confirmation of clinically suggestive cases of photoeczema may be explained by the strong positive reaction observed in most tests, both in the irradiated and non-irradiated areas in D4. Considering this, it had already been suggested that MI should be tested at concentrations lower than 0.01% in patients with suspected photoeczema, to increase the chance of observing photoaggravation at the irradiated site concerning that not irradiated ¹⁰.

REFERENCES

1. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2019;33(2):267–76.
2. Uter W, Amario-Hita JC, Balato A, Ballmer-Weber B, Bauer A, Belloni Fortina A, et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2017;31(9):1516–25.
3. Pirmez R, Fernandes ALC, Melo MGM. Photoaggravated contact dermatitis to Kathon CG (methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone): a novel pattern of involvement in a growing epidemic? *Br J Dermatol*.2015;173(5):1343–4.
4. GBEDC. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An. Bras Dermatol*.2000;75(2):147–56.
5. Engfeldt M, Ale I, Andersen KE, Elsner P, Goh C-L, Goossens A, et al. Multicenter Patch Testing With Methylchloroisothiazoline/Methylisothiazolinone in 100 and 200 ppm Within the International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*.2017;28(3):215–8.

6. DeKoven JG, Warshaw EM, Zug KA, Maibach HI, Belsito DV, Sasseville D, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. *Dermatitis*.2018;29(6):297–309.
7. Flury U, Palmer A, Nixon R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. *Contact Dermatitis*. 2018;79(3):189–91.
8. Schwensen JF, Bregnbak D, Johansen JD. Recent trends in epidemiology, sensitization and legal requirements of selected relevant contact allergens. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):289–300.
9. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 29, de 1 de junho de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. . 20 jan. 2012 b, Sec. 1.
10. Aerts O, Goossens A, Marguery M-C, Castelain M, Boursault L, Giordano-Labadie F, et al. Photoaggravated allergic contact dermatitis and transient photosensitivity caused by methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*.2017;78(4):241–5.

5.4 Estudo Seccional da epidemia de dermatite de contato alérgica ao Kathon CG/metilisotiazolinona no Brasil

Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho

Maria das Graças Mota Melo

Liliane Reis Teixeira

RESUMO

Fundamentos: A metilisotiazolinona é um preservativo utilizado em cosméticos, de forma isolada ou na mistura do Kathon CG, relacionando-se atualmente a uma epidemia de dermatite de contato alérgica. O Brasil ainda tolera altos níveis desta substância em cosméticos e a bateria padrão brasileira contempla apenas o Kathon CG.

Objetivos: Avaliar a prevalência de testes positivos para Kathon CG/metilisotiazolinona, além de características clínicas e demográficas da população acometida e possíveis fontes de sensibilização.

Métodos: Estudo seccional desenvolvido a partir dos testes de contato realizados entre 2013-17.

Resultados: Dos 768 pacientes testados, 21,7% (167) foi positivo para o Kathon CG 0,5%, enquanto entre os 303 que testaram a metilisotiazolinona 0,2%, 26,7% (81) foram positivos. A chance de sensibilização foi maior entre as mulheres e as isotiazolinonas estavam presentes em cosméticos com e sem enxague, especialmente em hidratantes.

Limitações do estudo: A metilisotiazolinona não ter sido testada ao longo de todo o período analisado e a qualidade dos registros secundários.

Conclusão: A prevalência de testes positivos para metilisotiazolinona neste trabalho é uma das maiores relatadas até então, sendo possível afirmar que um processo epidêmico de alergia a este preservativo, presente especialmente em cosméticos, também ocorre no Brasil.

Palavras-chave: dermatite de contato alérgica; metilisotiazolinona; Kathon CG; fotoeczema

ABSTRACT

Background: Methylisothiazolinone is a preservative used in cosmetics, alone or in the mixture of Kathon CG, which is currently related to an epidemic of allergic contact dermatitis. Brazil still tolerates high levels of this substance in cosmetics and the Brazilian standard patch test only includes Kathon CG.

Objectives: To evaluate the prevalence of positive tests for Kathon CG / methylisothiazolinone, in addition to the clinical and demographic characteristics of the affected population and possible sources of sensitization.

Methods: Sectional study developed from the patch tests carried out between 2013-17.

Results: Of the 768 patients tested, 21.7% (167) were positive for Kathon CG 0,5%, while among the 303 who tested methylisothiazolinone 0,2%, 26.7% (81) were positive. The chance of sensitization was greater among women and isothiazolinones were present in cosmetics leave-on and rinse-off, especially in moisturizers.

Study limitations: Methylisothiazolinone has not been tested over the entire period analyzed and the quality of secondary records.

Conclusion: The prevalence of positive patch tests to methylisothiazolinone in this study is one of the highest reported so far, and it is possible to state that an epidemic process of allergy to this preservative, which is present especially in cosmetics, also occurs in Brazil.

Keywords: allergic contact dermatitis; methylisothiazolinone; Kathon CG; photoeczema

1 INTRODUÇÃO

A metilisotiazolinona (MI) é um preservativo que pertence à família das isotiazolinonas, composta ainda pela metilcloroisotiazolinona (MCI), octilisotiazolinona (OIT) e benzisotiazolinona (BIT), entre outras. Nos últimos anos a MI tem sido amplamente adicionada a cosméticos, produtos de limpeza, tintas e fluídos metálicos. Esta pode ser encontrada de forma isolada ou associada a MCI, na proporção de 1:3 respectivamente, quando recebe o nome de Kathon CG (HERMAN et al., 2019b; HOFMANN et al., 2018). A ocorrência de reações cruzadas entre as isotiazolinonas não é um consenso, de forma que a maior parte dos estudos estima que ocorra co-sensibilização entre a MI e BIT, enquanto haveria reação cruzada entre a MI e OIT (AALTO-KORTE; SUURONEN, 2017b; GEIER et al., 2015).

As isotiazolinonas são empregadas em cosméticos desde os anos de 1970s, de forma que o Kathon CG já esteve associado a uma epidemia de dermatite de contato alérgica (DCA) por volta de 1980, quando era tolerado em altas concentrações, principalmente nos cosméticos sem enxague. Após estudos indicarem que a porção MCI era a mais reativa, e possivelmente a responsável pelas reações alérgicas, a MI teve seu uso liberado em cosméticos, na concentração de até 100 ppm, a partir de 2005 (AERTS et al., 2017; GALLO et al., 2016; HERMAN et al., 2019b; SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015). Como consequência, observam-se desde 2010 relatos em diversos países de uma pandemia de sensibilização a MI, fazendo com que a legislação de cosméticos nos últimos anos, principalmente na Europa, fosse revista, proibindo o emprego deste preservativo em cosméticos sem enxague e limitando a 15 ppm nos enxaguáveis (HERMAN et al., 2019b).

No Brasil, a MI isolada ou na mistura do Kathon CG é encontrada em diversos cosméticos, produtos de limpeza e tintas à base de água. A legislação nacional determina que a primeira pode ser utilizada na concentração de até 100 ppm em cosméticos, independentemente de ser enxaguável ou não, enquanto o Kathon CG é utilizado até 15 ppm, apenas nos enxaguáveis (ANVISA, 2012b). Apesar da epidemia mundial, a MI ainda não foi adicionada à bateria padrão brasileira, sendo testada apenas na mistura do Kathon CG a 0,5% em petrolatum (GBEDC, 2000). A baixa concentração da MI na mistura, pode gerar testes falso-negativos entre os sensibilizados a esta isotiazolinona que testam apenas o Kathon CG. Dessa forma, a MI a 0,2%, em meio aquoso, foi adicionada a baterias padrão europeia no ano de 2013 (BRUZE et al., 2013; GEIER et al., 2012). Os estudos

epidemiológicos sobre uma provável epidemia no Brasil ainda são escassos, havendo apenas registros pontuais de possível aumento da sensibilização (SCHERRER et al., 2014; SCHERRER; ROCHA; ANDRADE, 2015).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de testes de contato positivos para o Kathon CG no período de 2013-17, e da MI entre 2016-17, além do perfil sociodemográfico da população alérgica às isotiazolinonas e das possíveis fontes de sensibilização.

2 METODOLOGIA

Realizou-se um estudo observacional analítico transversal na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, no período de 2013 a 2017, a partir das informações contidas nos prontuários. O cálculo amostral mínimo foi de 308 pacientes, no entanto, optou-se por incluir todos aqueles submetidos ao teste de contato nos anos estudados, no total de 768. Os pacientes eram oriundos de dois Serviços terciários, um ambulatório de Dermatologia Relacionada ao Trabalho (DRT) e outro de Dermatoses Alérgicas. O primeiro recebe pacientes maiores de 18 anos para investigação de dermatoses ocupacionais, enquanto o segundo encontra-se em um hospital filantrópico e atende pacientes encaminhados a partir de um Serviço de Dermatologia geral.

O teste de contato foi realizado em todos os pacientes com a bateria padrão brasileira fabricada pela FDA Allergenic (Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil) ou Asac Pharma (São Paulo, Brasil). A MI a 0,2%, em meio aquoso, passou a ser testada nos Serviços a partir de abril de 2016, sendo aplicada em 303 pacientes. Quando havia suspeita clínica, cosméticos sem enxague *in natura* também foram testados em alguns casos de alérgicos a MI/Kathon CG (63). O teste foi aplicado em contêntores do tipo *Finn Chambers* e as leituras foram realizadas com 48 e 96 horas, de acordo com o *guideline* da *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG). A relevância clínica atual do teste foi estabelecida quando os resultados do teste de contato justificaram os achados clínicos observados.

Os dados foram digitados e analisados no SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). Descreveu-se a prevalência de período e anual dos testes positivos para MI e Kathon CG. Na população sensibilizada a estas isotiazolinonas, obteve-se a frequência dos parâmetros demográficos, clínicos, co-sensibilizantes na bateria padrão e resultados dos testes de contato com cosméticos *in natura*. O índice MOAHLFA (*male, occupational, atopic dermatitis*,

hands, legs, face, age >40) foi utilizado para descrição de parte destes parâmetros (UTER et al., 2004). A análise da associação entre os elementos do MOAHLFA e a alergia a MI/Kathon CG foi realizada utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher. Em todos os testes adotou-se o nível de 5% de significância estatística.

Ainda entre os alérgicos a isotiazolinonas, buscou-se possíveis cosméticos e produtos de limpeza como fontes de sensibilização ou elicitação. Os pacientes sensibilizados a MI/Kathon CG foram questionados sobre as marcas dos produtos consumidos e no caso de dúvidas, foram estimulados a trazerem as embalagens ao serviço para checagem da composição. No caso dos produtos de limpeza, valorizou-se também a presença de OIT, devido ao risco de reação cruzada.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da instituição proponente (CAAE 12783519.2.0000.5240).

3 RESULTADOS

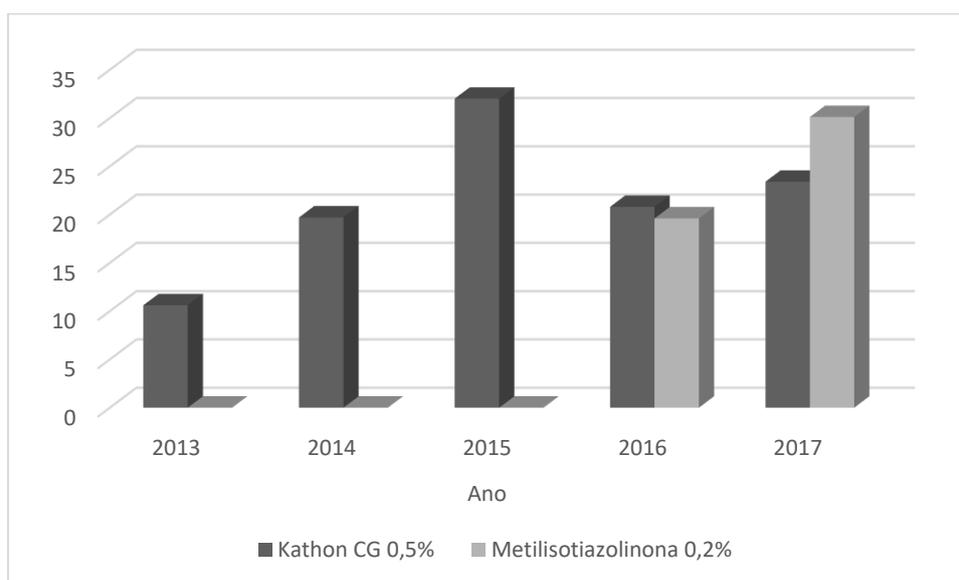
O teste de contato com a bateria padrão brasileira foi realizado em 768 pacientes, sendo 42,1% (323) procedentes do ambulatório de DRT e 57,9% (445) das dermatoses alérgicas. O Kathon CG foi positivo em 21,7% (167) dos testes, de forma que, entre os alérgenos da bateria padrão, foi o segundo mais prevalente, ficando atrás apenas do sulfato de níquel (222/28,9%). A MI foi testada em 303 pacientes a partir de 2016, sendo positiva em 81 (26,7%), com relevância clínica atual em 76 (93,8%). A avaliação anual dos testes de contato evidenciou que a prevalência da positividade ao Kathon CG variou de 10,61% a 32% entre 2013-17, sendo que de forma crescente entre 2013-15, quando obteve o maior índice (Figura 1).

Na população de 184 pacientes positivos para MI/Kathon CG, houve predomínio do sexo feminino (150/81,5%), a dermatite atópica foi observada em 12 (6,5%) participantes e 68 (37%) casos foram considerados ocupacionais. A idade média da população foi 45 anos (SD: 14,3), sendo que 62,5% (115) dos indivíduos possuía idade superior a 40 anos, e quatro eram menores de 18 anos (Tabela 1).

Os locais mais acometidos nos pacientes sensibilizados ao Kathon CG/MI foram a face extensora de membros superiores (101/54,9%) e inferiores (80/43,5%), dorso das mãos (65/35,3%), face flexora de membros inferiores (59/32,1%) e dorso dos pés (45/24,5) (Tabela 2).

Considerando o índice MOAHLFA, houve associação estatística entre o sexo ($p<0,01$), dermatose ocupacional ($p<0,02$) e o acometimento das mãos ($p<0,01$) e das pernas ($p<0,01$) quanto a sensibilização a MI/Kathon CG. O sexo masculino apresentou uma chance 56% menor de ter alergia a isotiazolinonas do que as mulheres (OR: 0,44; IC95%: 0,29-0,66) (Tabela 1).

FIGURA 1 – Prevalência de testes de contato positivos para isotiazolinonas entre 2013-2017



Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

TABELA 1 – Parâmetros demográficos e clínicos dos pacientes com teste de contato positivo para metilisotiazolinona ou Kathon CG entre 2013-2017

	N(%)	OR	IC95%	Valor de p
M (ale) (sex)	34(18,5)	0,44	0.29-0.66	<0,01
O (ccupational)	68(39,8)	1,54	1.07-2.21	<0,02
A (topic dermatitis)	12(6,8)	1,31	0.65-2.62	0,45
H (and)	111(60,3)	1,81	1.29-2.53	<0,01
L (eg)	88(47,8)	1,96	1.40-2.75	<0,01
F (ace)	52(28,3)	1,14	0.79-1.65	0,49
A (ge) > 40 anos	115(62,5)	0,84	0.59-1.18	0,31

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

Entre os alérgicos a isotiazolinonas, houve co-sensibilização com significância estatística a cloreto de cobalto (27/14,6%) ($p < 0,007$), Tiuram-MIX (17/9,2%) ($p < 0,007$), Perfume-MIX (31/16,8%) ($p < 0,001$), Quaternium 15 (6/3,2%) ($p < 0,017$), Carba-MIX (22/11,9%) ($p < 0,001$), sulfato de níquel (63/34,1%) ($p < 0,081$) e formaldeído (20/10,8%) ($p < 0,001$). A síndrome da pele excitada foi vista em 30 (16,3%) pacientes.

TABELA 2 – Áreas corporais acometidas nos pacientes sensibilizados a metilisotiazolinona/ Kathon CG

Local	N	%
Couro cabeludo	11	6
Retroauricular	2	1,1
Pavilhão auricular	12	6,5
Face	38	20,7
Pálpebras/peripalbebral	13	7,1
Lábios/perilabial	10	5,4
Inframentoniana	5	2,7
Pescoço	32	17,4
Tórax anterior	43	23,4
Aréola mamária	9	4,9
Axilas	12	6,5
Dorso	38	20,7
Abdome	37	20,1
Face extensora MMSS	101	54,9
Face flexora de MMSS	38	20,7
Dorso de mãos	65	35,3
Palma das mãos	70	38
Espaço interquirodáticos	18	9,8
Punhos	9	4,9
Anogenital	2	1,1
Nádegas	7	3,8
Face extensora de MMII	80	43,5
Face flexora de MMII	59	32,1
Dorso dos pés	45	24,5
Plantas	14	7,6
Espaços interpododáticos	0	0

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

A mediana da evolução dos sintomas de eczema previamente ao diagnóstico de DCA a isotiazolinona foi de 12 meses (IQ25-75: 6-24). A DCA foi atribuída ao contato com cosméticos em 162 (88%) casos, sendo que em 70 (38%) destes havia exposição simultânea a produtos de limpeza com alguma isotiazolinona. O padrão de fotoeczema foi observado em 42% da amostra, havendo associação estatisticamente significativa entre alergia a isotiazolinona e fotossensibilidade ($p < 0,01$) (Figura 2). Como um importante diagnóstico diferencial, a DCA por aerodispersoide foi vista em 22 (12%) pacientes alérgicos a MI/Kathon CG.

FIGURA 2 – Fotoeczema induzido pela metilisotiazolinona



Fonte: Arquivo do Serviço de Dermatologia Relacionada ao Trabalho do CESTE/ENSP/FIOCRUZ

Na análise dos rótulos de cosméticos consumidos por esta população, a MI ou Kathon CG foi encontrado principalmente em xampus (77/26,1%), condicionadores de cabelo (46/15,6%), sabonete (47/15,9%) e hidratante corporal (71/24,1%). Ressalta-se que estes preservativos foram observados inclusive em produtos infantis e com rótulo de hipoalergênico. Já em relação aos produtos de limpeza, as isotiazolinonas estavam presentes em sabão em pó/líquido (94/46,3%), amaciante de roupa (64/31,5%), entre outros. Deve ser

lembrado, que muitos rótulos destes produtos vendidos no mercado nacional não especificam a composição química (Tabela 3).

Entre os cosméticos testados *in natura* na população alérgica a MI/Kathon CG, os maiores rendimentos foram observados com hidratante corporal/facial (55,6%) e perfume/colônia (33,3%). Na população estudada, não houve testes positivo para batom/hidratante labial, sombra de olhos, rímel, blush, pó compacto, base facial, lápis/delineador de olhos e lenços umedecidos. Ainda que se excluíssem os sensibilizados a bálsamo do peru e perfume MIX, alérgenos comuns de cosméticos, 15 (53,6%) pacientes reagiram ao hidratante facial/corporal e 3 (20%) ao perfume/colônia (Tabela 4). Ressalta-se que reações fortemente positivas (+++) foram observadas em 7 testes com hidratante facial/corporal.

A exposição a tinta fresca, seja em ambientes pintados recentemente ou na manipulação direta destas, foi referida por 27 (14,7%) pacientes, sendo que em 17 casos notou-se piora dos sintomas.

TABELA 3 – Cosméticos e produtos de limpeza suspeitos de sensibilização entre os alérgicos a isotiazolinonas

(continua)

Fonte suspeita de exposição	Número de relatos de contato *
	N (%)
Cosméticos	
Xampu	77 (26,1)
Condicionador de cabelos	46 (15,6)
Creme para pentear os cabelos	39 (13,2)
Sabonete	47 (15,9)
Hidratante corporal	71 (24,1)
Perfume/colônia	4 (1,4)
Filtro solar	2 (0,7)
Desodorante	4 (1,4)
Maquiagem	1 (0,3)
Lenço umedecido	4 (1,4)
Total	295
Produtos de limpeza **	

(conclusão)

Fonte suspeita de exposição	Número de relatos de contato *
	N (%)
Sabão em pó/líquido	94 (46,3)
Amaciante de roupas	64 (31,5)
Detergente	39 (19,2)
Saponáceo	6 (2,9)
Total	203

* Um único paciente pode ter contato com mais de um produto

** Incluídos produtos que continham octilisotiazolinona

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

TABELA 4 – Resultado dos testes de contato com os cosméticos próprios dos pacientes entre os alérgicos a MI/Kathon CG

Cosmético	Total de testes realizados	Testes positivos MI/Kathon CG	Testes positivos MI/Kathon CG com fragâncias negativo
	N	N(%)	N(%)
Perfume/colônia	21	7(33,3)	3(20)
Desodorante	15	1(9,1)	1 (9,1)
Hidratante corporal/facial	36	20(55,6)	15(53,6)
Creme pentear cabelos	20	4(20)	2(1,5)
Filtro solar	6	2(33,3)	2(1,5)

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

Discussão

Considerando-se que a MI não foi testada regularmente desde o início do estudo, pode-se utilizar a curva de sensibilização ao Kathon CG para pressupor a ocorrência dos casos, ainda que possivelmente subestimados. A prevalência observada de testes positivos para o Kathon CG neste estudo excede, por exemplo, os índices observados em uma análise dos testes de contato realizados na Bélgica entre 2010 e 2013, que mostrou uma variação de 3,6-5,3% no período (AERTS et al., 2014). A redução observada de testes positivos para Kathon CG a partir de 2015 é sobreposta pela detecção do aumento de sensibilização a MI entre os anos 2016 e 2017, com índices que superam a prevalência vista na epidemia na Europa, que chegou a 13,20% (AERTS et al., 2015b; SCHWENSEN; BREGNBAK; JOHANSEN, 2016). Os altos índices de sensibilização podem ter relação com as

concentrações ainda toleradas em cosméticos com e sem enxague no país. Lundov et al (2011) demonstraram através do teste de aplicação repetida aberta (ROAT) que a concentração de 5 ppm de MI em cosméticos foi capaz de ocasionar a eliciação do processo alérgico em sensibilizados, uma dose inferior a tolerada no Brasil (LUNDOV; ZACHARIAE; JOHANSEN, 2011).

A alta prevalência de DCA a MI neste estudo brasileiro, ainda em 2017, reflete possivelmente a falha em mecanismos de cosmetovigilância e a necessidade de revisão da legislação referente a constituintes de cosméticos no país. Modificações ocorridas na legislação europeia nos últimos anos, onde o *Scientific Committee on Consumer Safety* e a *European Commission* levaram ao banimento da MI em cosméticos sem enxague, promoveram um declínio na prevalência de sensibilização no continente a partir de 2014, o que contrasta com a elevação e altos índices brasileiros em 2016 e 2017 (URWIN et al., 2017; UTER et al., 2019).

Segundo a Sociedade Europeia de Dermatite de Contato, um alérgeno deve ser incluído na bateria padrão de um país quando a sensibilização a este exceder 0,5 – 1% dos testes realizados e for clinicamente relevante (BRUZE et al., 1999; JOHANSEN et al., 2015). Neste trabalho, a MI foi positiva em 26% dos testes, com relevância clínica atual em mais de 90% dos casos, justificando a necessidade da sua inclusão na bateria padrão brasileira de teste de contato.

O sexo feminino é descrito como um fator de risco para a sensibilização a MI, assim como o acometimento das mãos (GALLO et al., 2016; UTER et al., 2013). No entanto, a associação com outros fatores como idade maior do que 40 anos, dermatite facial e anogenital, demonstrados em estudos europeus, não foram observados neste trabalho. Embora poucos casos em menores de 18 anos foram descritos nesta pesquisa, há diversos relatos na literatura de crianças sensibilizadas a MI (COTTON; DUAH; MATIZ, 2017; SECHI et al., 2018; ZHANG et al., 2019). Destaca-se que o uso de lenços umedecidos com este preservativo nos primeiros anos de vida é implicado como possível agente sensibilizante (AERTS et al., 2013; COTTON; DUAH; MATIZ, 2017; MADSEN; ANDERSEN, 2014). Ainda nesta faixa etária, recentemente, uma cola escolar empregada na síntese de *slime*, um brinquedo popular, que continha MI ocasionou DCA nas mãos de crianças que manipulavam o produto (DUCHARME et al., 2018; SALMAN; DEMIR; APTI, 2019; ZHANG et al., 2019).

As áreas mais acometidas pelo eczema entre os sensibilizados a MI/Kathon CG neste estudo são predominantemente expostas, o que se relaciona a alta prevalência do padrão de fotoeczema. Isto difere do observado nos estudos epidemiológicos em outros países, onde a face e as mãos aparecem como os locais mais acometidos (HERMAN et al., 2019b). Já o padrão de DCA por aerodispersoide pode ser induzido pela MI porque esta é volátil, tendo a capacidade de evaporar, causando inclusive sintomas respiratórios e dermatite de contato sistêmica (AERTS et al., 2013; ALWAN; WHITE; BANERJEE, 2014; HOFMANN et al., 2018). Frequentemente, tem sido descrito DCA por MI causada por exposição a tinta de paredes recentemente pintadas (AERTS et al., 2013; MADSEN; ANDERSEN, 2014).

Em relação a co-sensibilização, a alergia a MI já havia sido descrita como um fator de risco para a polissensibilização. Esta é definida quando o teste de contato é positivo para três ou mais substâncias não correlatas. Martin-Gorgojo et al (2015) demonstraram que a polissensibilização entre estes pacientes envolveu alérgenos como fragrâncias, formaldeído e liberadores de formaldeídos, a exemplo de algumas substâncias encontradas neste estudo (MARTIN-GORGOJO et al., 2015).

Apesar da MI ser um preservativo presente em produtos diversos, a epidemia atual foi atribuída ao contato com cosméticos e os resultados deste estudo corroboram este dado (AERTS et al., 2014; HERMAN et al., 2019b; YAZAR et al., 2015). Análise da composição de alguns cosméticos comercializados na Bélgica quanto a presença de MI, MCI, OI e BIT, mostrou que o primeiro estava presente em mais de 80% dos cosméticos sem enxague analisados, em concentração maior do que 100 ppm (AERTS et al., 2015b). Esta alta concentração da MI pode justificar as reações fortemente positivas quando o próprio cosmético do paciente é testado (AERTS et al., 2017). Isto pode ser observado neste estudo, onde sete pacientes sensibilizados a MI/Kathon CG e negativos para fragrâncias, testaram hidratantes *in natura* e tiveram resultado fortemente positivo. Evidências também sugerem que as isotiazolinonas podem ser acrescentadas aos cosméticos sem a devida descrição no rótulo, o que pode implicar muitas vezes na manutenção do quadro clínico, apesar das orientações dadas aos alérgicos (ISAKSSON; PERSSON, 2015). Outra questão a ser considerada é que alguns cosméticos, a exemplo dos filtros solares, podem conter nanopartículas, como o dióxido de titânio (TiO₂). Experimento laboratorial evidenciou que esta nanopartícula foi capaz de aumentar o potencial alergênico do dinitroclorobenzeno (DNCB), um conhecido sensibilizante cutâneo (SMULDERS et al., 2015). Quando

associado a isotiazolinonas em filtros solares, esta nanopartícula pode potencializar o risco de sensibilização ao MI/Kathon CG. Deve ser mencionado também o potencial de fotoagravamento das isotiazolinonas, o que aumenta o risco relacionado aos filtros solares.

Embora o teste de contato com o cosmético *in natura* não tenha uma boa sensibilidade e especificidade para a detecção do alérgeno implicado (UTER et al., 2013), é interessante notar como o teste com hidratante corporal/facial manteve um rendimento considerável, ainda que excluídos os casos sensíveis a outro alérgeno comum, como o perfume. No contexto da epidemia de MI, isto pode sinalizar para a presença deste preservativo no cosmético testado, ainda que outro alérgeno não contemplado nas baterias não possa ser descartado. Uma possível explicação para a maior prevalência de testes positivos com hidratantes é a grande quantidade de preservativo empregada em matrizes a base de água, como as observadas em emolientes em geral (UTER et al., 2013).

Os cosméticos sem enxague, ao permanecerem maior tempo em contato com a pele, estão associados a maior chance de sensibilização por isotiazolinonas (GALLO et al., 2016). No entanto, já foi demonstrado através de teste de aplicação repetida aberto (ROAT) com sabão líquido, um cosmético enxaguável, que a MI em concentração maior do que 100 ppm, e em alguns casos até 50 ppm pode desencadear a elicitação do processo nos pacientes alérgicos (YAZAR et al., 2015). A análise das possíveis fontes de sensibilização neste estudo, ainda que não forneça a certeza da origem da alergia, evidenciou uma alta prevalência de cosméticos enxaguáveis como xampu, condicionador de cabelos e sabonete. Esta observação também já havia sido feita por estudo australiano, que descreveu que em 32,2% dos alérgicos a MI, havia relato de consumo de xampu/condicionador com esta substância (FLURY; PALMER; NIXON, 2018). É notável a presença de MI/Kathon CG nos rótulos de perfumes, colônias e desodorantes consumidos pela população sensibilizada, uma vez que produtos à base de solução hidroalcoólica, habitualmente não necessitam de preservativos (UTER et al., 2013).

Quanto aos produtos de limpeza, é sabido que os detergentes podem conter grandes quantidades de MI, ainda que não tenha sido especificado no rótulo, e que muitas vezes os casos de eczema crônico recalcitrante das mãos só apresentam controle clínico, após o afastamento completo das substâncias dessa natureza (AERTS et al., 2015b; GALLO et al., 2016). A MI encontrada em sabão para lavagem das roupas já foi descrita como a substância desencadeante de DCA em criança com eczema localizado em abdome e na região periaxilar

(COTTON; DUAH; MATIZ, 2017). Em contrapartida, estudo que analisou a presença de MI em roupas lavadas à máquina, utilizando sabões com esta substância na concentração de até 1000 ppm, não detectou a presença do preservativo no tecido após a lavagem. Os autores ressaltaram que os sabões de roupa, quando utilizados conforme as especificações dos rótulos, não oferecem risco a sensibilização ou elicitação entre os alérgicos a MI (HOFMANN et al., 2018). Diante do exposto, enquanto este ponto não é esclarecido por novos estudos, a recomendação é que não se use quantidade excessiva de sabão na máquina de lavar, se possível, programar para mais de um ciclo de enxague das roupas e evitar o uso de amaciantes que contenham isotiazolinonas (AERTS et al., 2017). Outra discussão pertinente, é a ocorrência de reação cruzada entre a MI, BIT e OIT, uma vez que isto pode levar a ampliação da restrição de produtos de limpeza com estas duas últimas substâncias, entre os alérgicos a primeira. Neste trabalho, optou-se pela orientação aos sensibilizados de restrição de materiais de limpeza que continham OIT. No entanto, sabe-se que isso pode ter impacto nos custos para o paciente alérgico e na área ocupacional, o que reafirma a necessidade de novos estudos sobre o tema.

A principal limitação deste trabalho foi o fato de a MI não ter sido testada de forma regular ao longo de todo período analisado, o que teria permitido a criação de uma série histórica, com melhor visualização da situação epidêmica. Outra questão é a qualidade dos dados secundários, uma vez que se utilizou registros de prontuários.

5 CONCLUSÕES

Os dados expostos sugerem que uma epidemia de DCA a MI também esteja ocorrendo no Brasil, sendo uma das maiores prevalências de testes positivos a esta substância até o momento relatadas. A fonte de exposição ao conservante são os cosméticos com e sem enxague, embora tenha sido observado também em produtos de limpeza. Possivelmente, um dos motivos de ainda não existir um alerta da cosmetovigilância no país é o fato da MI não ter sido acrescida a bateria padrão nacional, logo, não sendo testada na maior parte da população. A eficácia das estratégias de cosmetovigilância no país também devem ser discutidas, além da revisão da legislação de preservativos permitidos em cosméticos. Tais medidas permitirão a prevenção de processos semelhantes no futuro, com menor dano a Saúde Pública.

REFERÊNCIAS

AALTO-KORTE, K.; SUURONEN, K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**, 28 jul. 2017a.

AALTO-KORTE, K.; SUURONEN, K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**, v. 77, n. 6, p. 385–389, 28 jul. 2017b.

AERTS, O. et al. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. **Contact Dermatitis**, v. 68, n. 4, p. 250–251, abr. 2013.

AERTS, O. et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. **Contact Dermatitis**, v. 71, n. 1, p. 41–48, jul. 2014.

AERTS, O. et al. A sudden flare-up of a quiescent oral lichen planus: methylisothiazolinone as the prime suspect? **Contact Dermatitis**, v. 72, n. 3, p. 186–189, mar. 2015a.

AERTS, O. et al. Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: Adding fuel to the fire? **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 3, p. 142–149, set. 2015b.

AERTS, O. et al. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. **European journal of dermatology: EJD**, v. 27, n. 2, p. 115–122, 1 abr. 2017.

AERTS, O.; GOOSSENS, A.; GIORDANO-LABADIE, F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. **European journal of dermatology: EJD**, v. 25, n. 3, p. 228–233, jun. 2015.

ALCHORNE, A. DE O. DE A.; ALCHORNE, M. M. DE A.; SILVA, M. M. Occupational dermatosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 137–147, abr. 2010.

ALVAREZ-SÁNCHEZ, R. et al. Covalent binding of the ¹³C-labeled skin sensitizers 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methylisothiazol-3-one (MI) to a model peptide and glutathione. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 2, p. 365–368, 19 jan. 2004.

ALWAN, W.; WHITE, I. R.; BANERJEE, P. Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing acute severe facial dermatitis and respiratory difficulty. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 5, p. 320–321, maio 2014.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 79, de 23 set. 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e das outras providências.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 79, de 28 de agosto de 2000. Estabelece a definição e classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e outros com abrangência neste contexto. . 28 ago. 2000, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Uso do termo “hipoalergênico” em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Parecer Técnico no 5. 28 set. 2001.

ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 332. 1 dez. 2005. As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal Cosméticos e Perfumes, instaladas no Território Nacional deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância, a partir de 31 de dezembro de 2005.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada no 47, de 16 de março de 2006. Regulamento Técnico “Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”. Diário Oficial da União 17 mar 2006; Seção 1. . 16 mar. 2006.

ANVISA. **AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2ª ed. Brasília: ANVISA, 2012a.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 29, de 1 de junho de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. . 20 jan. 2012 b, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 08, de 29 de setembro de 2014. Critérios para adesão, participação e permanência dos serviços de saúde na Rede Sentinela. . 1 out. 2014, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 07 de 10 fevereiro de 2015. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. . 29 fev. 2015.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 237 de 16 julho de 2018. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes infantis. . 17 jul. 2018, Sec. 1.

BASKETTER, D. A. Skin sensitization: strategies for the assessment and management of risk. **The British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 2, p. 267–273, ago. 2008.

BASKETTER, D. D. A. et al. Biocides: Characterization of the Allergenic Hazard of Methylisothiazolinone. **Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 22, n. 4, p. 187–199, 1 jan. 2003.

BEHRENS, I.; CHOCIAI, J. G. A cosmetovigilância como instrumento para a garantia da qualidade na indústria de produtos cosméticos. **Visão Acadêmica**, v. 8, n. 1, 2007.

BERNE, B. et al. Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. **Contact Dermatitis**, v. 34, n. 5, p. 359–362, maio 1996.

BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 27 jan, 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 1.660 de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 23 de jul de 2009.

BRUZE, M. et al. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 41, n. 5, p. 241–250, nov. 1999.

BRUZE, M. et al. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series--on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. **Contact Dermatitis**, v. 69, n. 5, p. 263–270, nov. 2013.

BURNETT, C. L. et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. **International Journal of Toxicology**, v. 29, n. 4 Suppl, p. 187S-213S, jul. 2010.

CÁCERES GUEVARA, P. N.; LANG, K. L.; ARAGÓN NOVOA, M. Cosmetovigilance: a scoping study. **Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas**, v. 45, n. 2, p. 305–327, maio 2016.

CASTANEDO-TARDANA, M. P.; ZUG, K. A. Methylisothiazolinone. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 24, n. 1, p. 2–6, fev. 2013.

CDC. CENTERS FOR DISEAS CONTROL AND PREVENTION. Epidemic Disease Occurrence. In: Principles of Epidemiology in Public Health Practice – An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics. [s.l.] CDC, 2012.

COTTON, C. H.; DUAH, C. G.; MATIZ, C. Allergic Contact Dermatitis Due to Methylisothiazolinone in a Young Girl's Laundry Detergent. **Pediatric Dermatology**, 19 maio 2017.

DE GROOT, A. C.; HERXHEIMER, A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8633, p. 314–316, 11 fev. 1989.

DEBEUCKELAERE, C. et al. In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisothiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue. **Contact Dermatitis**, v. 74, n. 3, p. 159–167, mar. 2016.

DEKOVEN, J. G. et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 29, n. 6, p. 297–309, dez. 2018.

DEZA, G.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 17, n. 4, p. 263–268, ago. 2017.

DUARTE, I. A. G. et al. Dermatite de contato. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 75(5), p. 529–548, out. 2000.

DUARTE, I.; LAZZARINI, R. Estudo controlado, não randomizado, avaliando a interferência do posicionamento dos componentes da bateria padrão de testes, na positividade dos testes de contato. **Med Cutan Iber Lat Am**, v. 35(2), p. 76–82, 2007.

DUCHARME, O. et al. Allergic contact dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a “noise putty”. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 6, p. 393–394, 2018.

EL-HOURI, R. B. et al. Methylisothiazolinone in a designer spectacle frame - a surprising finding. **Contact Dermatitis**, v. 75, n. 5, p. 310–312, nov. 2016.

EPA. **Reregistration Eligibility Decision (RED) Methylisothiazolinone**, out. 1998. Disponível em: <<https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/3092.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2016

ESPASANDÍN-ARIAS, M.; GOOSSENS, A. Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 4, p. 249–251, abr. 2014.

ESSER, P. R.; MARTIN, S. F. Pathomechanisms of Contact Sensitization. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, n. 12, p. 83, 11 nov. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **SUE REPORTING GUIDELINES**, jul. 2013. Disponível em: <<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/13251/attachments/1/translations/en/renditions/native>>. Acesso em: 15 dez. 2018

EUROPEAN COMMISSION. 1223/2009. COMMISSION REGULATION (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. 22 jul. 2016.

EUROPEAN COMMISSION. COMMISSION REGULATION (EU) 2017/ 1224 - amending Annex V to Regulation (EC) No 1223 / 2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. . 6 abr. 2017, p. 3.

EUROPEAN COMMISSION. **Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methyl** -

sccs_o_009.pdf, dez. 2009. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf>. Acesso em: 16 set. 2016

FDA. US Food & Drug Administration [Internet]. Cosmetics & U.S. Law. 11 mar. 2017 [acesso em 11 nov 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm2005209.htm>

FDA.US Food & Drug Administration [internet]. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) . 29 mar. 2018. [acesso em 29 sep 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>

FLURY, U.; PALMER, A.; NIXON, R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 3, p. 189–191, 2018.

GAD, S. C. The mouse ear swelling test (MEST) in the 1990s. **Toxicology**, v. 93, n. 1, p. 33–46, 22 set. 1994.

GALLO, R. et al. Methylisothiazolinone contact allergy – are rinse-off cosmetics and household products relevant sources of exposure? **Contact Dermatitis**, v. 75, n. 5, p. 319–321, 1 nov. 2016.

GBEDC. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. **An. bras. dermatol**, v. 75, n. 2, p. 147–156, abr. 2000.

GEIER, J. et al. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? **Contact Dermatitis**, v. 67, n. 6, p. 334–341, 1 dez. 2012.

GEIER, J. et al. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009–2013. **Contact Dermatitis**, v. 72, n. 5, p. 337–339, maio 2015.

GERBERICK, G. F. et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 16, n. 4, p. 157–202, dez. 2005.

GONZÁLEZ-MUÑOZ, P.; CONDE-SALAZAR, L.; VAÑÓ-GALVÁN, S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 9, p. 822–832, nov. 2014.

GOOSSENS, A. Contact-allergic reactions to cosmetics. **Journal of Allergy**, v. 2011, p. 467071, 2011.

GUYOMARD, C. **Post-marketing surveillance of cosmetic products across the globe.** Ontario (Canadá), 22 maio 2014. Disponível em: <http://www.ontarioscc.org/index_htm_files/SCC%20ONTARIO%20May%2022nd%2014_Post-marketing%20surveillance%20of%20cosmetic%20products%20across%20the%20globe_Releasable%20Version.pdf>

HENNINO, A. et al. Update on the pathophysiology with special emphasis on CD8 effector T cells and CD4 regulatory T cells. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 4, p. 335–347, ago. 2005.

HERMAN, A. et al. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 33, n. 2, p. 267–276, fev. 2019.

HOFMANN, M. A. et al. MI (2-methyl-4-isothiazolin-3-one) contained in detergents is not detectable in machine washed textiles. **Clinical and Translational Allergy**, v. 8, n. 1, p. 1, dez. 2018.

HUF, G. et al. Adverse reactions to cosmetic products and the Notification System in Health Surveillance: a survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 4, p. 1017–1020, dez. 2013.

HUNZIKER, N. The “isothiazolinone story”. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 184, n. 2, p. 85–86, 1992.

ICCR. **International Cooperation on Cosmetic Regulation. 8th annual meeting, 2014 in Ottawa, Canada**, jun. 2014. Disponível em: <[/www.iccr-cosmetics.org/files/2214/5071/7390/2015-](http://www.iccr-cosmetics.org/files/2214/5071/7390/2015-)

12_General_and_Technical_Frequently_Asked_Questions_FAQs_on_Preservatives_in_Cosmetics.pdf>

ISAKSSON, M. et al. Multicenter Patch Testing With Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Within the International Contact Dermatitis Research Group. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 28, n. 3, p. 210–214, jun. 2017.

ISAKSSON, M.; PERSSON, L. “Mislabelled” make-up remover wet wipes as a cause of severe, recalcitrant facial eczema. **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 1, p. 56–59, jul. 2015.

JOHANSEN, J. D. et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 4, p. 195–221, out. 2015.

LACHAPELLE, J.-M.; MAIBACH, H. I. **Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2012.

LINDBERG, M. et al. Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1075 patients attending Swedish patch test clinics. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 84, n. 4, p. 291–295, 2004.

LJUBOJEVIĆ HADŽAVDIĆ, S. et al. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 3, p. 162–167, 30 maio 2018.

LUNDOV, M. D. et al. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. **The British Journal of Dermatology**, v. 165, n. 6, p. 1178–1182, dez. 2011.

LUNDOV, M. D. et al. Emission of isothiazolinones from water-based paints. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 12, p. 6989–6994, 17 jun. 2014.

LUNDOV, M. D.; ZACHARIAE, C.; JOHANSEN, J. D. Methylisothiazolinone contact allergy and dose-response relationships. **Contact Dermatitis**, v. 64, n. 6, p. 330–336, jun. 2011.

MADSEN, J. T.; ANDERSEN, K. E. Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 3, p. 183–184, mar. 2014.

MARTIN, S. F.; RUSTEMEYER, T.; THYSSEN, J. P. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. **F1000Research**, v. 7, 2018.

MARTIN-GORGOJO, A. et al. Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization? **Contact Dermatitis**, v. 72, n. 6, p. 400–402, jun. 2015.

MEHTA, S. S.; REDDY, B. S. N. Cosmetic dermatitis - current perspectives. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 7, p. 533–542, jul. 2003.

MENNÉ, T.; WAHLBERG, J. E. Risk assessment failures of chemicals commonly used in consumer products. **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 4, p. 189–190, 2002.

MOSE, A. P. et al. Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. **Contact Dermatitis**, v. 67, n. 5, p. 293–297, nov. 2012.

MOWAD, C. M. et al. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 6, p. 1029–1040, jun. 2016.

OECD. Test No. 406: Skin Sensitisation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. In: **OECD Publishing**. 4. Paris: [s.n.].

OECD. **OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS - Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay**, 22 jul. 2010.

OECD. The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins. In: **OECD publishing**. Series on Testing and Assessment. [s.l: s.n.].

PEDERSEN, N. B. Occupational allergy from 1,2-benzisothiazolin-3-one and other preservatives in plastic emulsions. **Contact Dermatitis**, v. 2, n. 6, p. 340–342, dez. 1976.

PIRMEZ, R.; FERNANDES, A. L. C.; MELO, M. G. M. Photoaggravated contact dermatitis to Kathon CG (methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone): a novel pattern of involvement in a growing epidemic? **The British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 5, p. 1343–1344, nov. 2015.

ROBERTS, D. W. Methylisothiazolinone is categorised as a strong sensitiser in the Murine Local Lymph Node Assay. **Contact Dermatitis**, v. 69, n. 5, p. 261–262, nov. 2013.

ROBINSON, M. K. et al. The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitization risk. **Contact Dermatitis**, v. 42, n. 5, p. 251–259, maio 2000.

ROSS-HANSEN, K. et al. The role of glutathione S-transferase and claudin-1 gene polymorphisms in contact sensitization: a cross-sectional study. **The British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 4, p. 762–770, abr. 2013.

ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. G. C. DA. **Rouquayrol epidemiologia & saúde**. 7^a ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.

SALMAN, A.; DEMIR, G.; APTI, O. “Slime”: A trending cause of isothiazolinone contact allergy in children. **Contact Dermatitis**, 6 fev. 2019.

SANTOS, MA. M. DE A. **Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária - NOTIVISA**. In: V SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO EM INDÚSTRIA COSMÉTICA. Curitiba, 21 jun. 2013. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/13610/Sistema_de_Notificacao_de_Vigilancia_Sanitria___NOTIVISA.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

SAUTEBIN, L. A cosmetovigilance survey in Europe. **Pharmacological Research**, v. 55, n. 5, p. 455–460, maio 2007.

SCCS. **Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS’S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation**, 2010. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2018

SCHEMAN, A.; SEVERSON, D. American Contact Dermatitis Society Contact Allergy Management Program: An Epidemiologic Tool to Quantify Ingredient Usage. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 27, n. 1, p. 11–13, fev. 2016.

SCHERRER, M. A. R. et al. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 527–527, jun. 2014.

SCHERRER, M. A. R.; ROCHA, V. B.; ANDRADE, A. R. C. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 912–914, dez. 2015.

SCHWENSEN, J. F.; BREGNBAK, D.; JOHANSEN, J. D. Recent trends in epidemiology, sensitization and legal requirements of selected relevant contact allergens. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 12, n. 3, p. 289–300, 2016.

SCHWENSEN, J. F.; THYSSEN, J. P. Contact Allergy to Preservatives—Is the European Commission a Commendable Risk Manager? **Cosmetics**, v. 3, n. 3, p. 29, set. 2016.

SECHI, A. et al. Airborne dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a water-based paint in Italy: Call for better regulations. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 1, p. 45–46, 24 mar. 2018.

SHANE, H. L.; LONG, C. M.; ANDERSON, S. E. Novel cutaneous mediators of chemical allergy. **Journal of Immunotoxicology**, p. 1–15, 1 mar. 2019.

SMETS, K. et al. B-cell lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone. **European journal of dermatology: EJD**, v. 28, n. 1, p. 91–93, 01 2018.

SMULDERS, S. et al. Nano-TiO₂ modulates the dermal sensitization potency of dinitrochlorobenzene after topical exposure. **The British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 2, p. 392–399, fev. 2015.

THYSSEN, J. P. et al. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 68, n. 5, p. 273–276, maio 2013.

URWIN, R. et al. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining - but not gone. **Contact Dermatitis**, v. 76, n. 5, p. 301–302, maio 2017.

UTER, W. et al. Guidelines for the descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. **Contact Dermatitis**, v. 51, n. 2, p. 47–56, ago. 2004.

UTER, W. et al. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from a “waist reduction belt”. **Contact Dermatitis**, v. 66, n. 6, p. 347–348, jun. 2012.

UTER, W. et al. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. **Contact Dermatitis**, v. 69, n. 4, p. 231–238, out. 2013.

UTER, W. et al. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, 16 ago. 2019.

VIGAN, M.; CASTELAIN, F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use “in practice”. **European Journal of Dermatology**, n. 6, p. 643–649, 2014.

WILKINSON, J. D. et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 4, p. 207–210, abr. 2002.

YAZAR, K. et al. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. **The British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 1, p. 115–122, jul. 2015.

ZARAGOZA-NINET, V. et al. Allergic contact dermatitis due to cosmetics: A clinical and epidemiological study in a tertiary hospital. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 107, n. 4, p. 329–336, maio 2016.

ZHANG, A. J. et al. Allergic contact dermatitis to slime: The epidemic of isothiazolinone allergy encompasses school glue. **Pediatric Dermatology**, v. 36, n. 1, p. e37–e38, jan. 2019.

5.5 Dermatite de contato alérgica a metilisotiazolinona e Kathon CG – estudo seccional dos impactos de uma epidemia na Saúde do Trabalhador no Rio de Janeiro

Artigo submetido a Revista Brasileira de Saúde Ocupacional em 06 de dezembro de 2019. O ID do manuscrito é RBSO-2019-0280. Aguardando avaliação dos revisores.

Ana Luiza Castro Fernandes Villarinho

Maria das Graças Mota Melo

Liliane Reis Teixeira

RESUMO

Introdução: A metilisotiazolinona é um preservativo amplamente empregado de forma isolada ou associada a metilcloroisotiazolinona (Kathon CG) em cosméticos, produtos de limpeza e tintas. Atualmente relaciona-se a uma epidemia de dermatite de contato alérgica com impacto ocupacional.

Método: Estudo transversal baseado nas informações dos prontuários dos pacientes submetidos ao teste de contato entre 2013-17. Procedeu-se a análise das fichas de composição química de tintas nacionais.

Resultados: Dentre os 768 pacientes submetidos ao teste, 217 (28,25%) apresentavam dermatose ocupacional, sendo 68 sensibilizados a metilisotiazolinona/Kathon CG. As profissões mais acometidas foram atividades domésticas e relacionadas a limpeza. Houve maior chance de sensibilização às isotiazolinonas com significância estatística entre as mulheres e naqueles com acometimento das mãos e das pernas. Ocorreu afastamento do trabalho em 38,2% dos casos e readaptação profissional em 17,6%. Observou-se que entre as 61 tintas avaliadas, 42,6% possuía alguma isotiazolinona.

Discussão: As profissões mais acometidas apresentam contato regular com cosméticos e produtos de higienização, fontes conhecidas de exposição às isotiazolinonas. O afastamento das atividades laborativas foi superior ao observado em trabalho brasileiro e de outros países. No Brasil, as tintas não são reguladas por agências governamentais, não havendo limites para a adição de isotiazolinonas.

Palavras-chave: dermatite ocupacional; dermatite de contato alérgica; metilisotiazolinona; Kathon CG; saúde do trabalhador

ABSTRACT

Introduction: Methylisothiazolinone is a preservative widely used alone or in combination with methylchloroisothiazolinone (Kathon CG) in cosmetics, cleansers and paints. It is currently related to an epidemic of allergic contact dermatitis with occupational impact.

Method: Cross-sectional study based on data from medical records of patients submitted to patch test between 2013-17. The analysis of the material safety data sheet of some paints was performed.

Results: Of the 768 patients submitted to the patch test, 217 (28.25%) presented occupational dermatosis, 68 of which were sensitized to methylisothiazolinone / Kathon CG. The most affected professions were domestic activities and cleaning. There was a greater chance of sensitization to isothiazolinones with statistical significance among women and in those with the involvement of hands and legs. Days away from work were observed on 38,2% of the cases and rehabilitation on 17.6%. Among the 61 paints evaluated, 42.6% had some isothiazolinone.

Discussion: The most affected professions have regular contact with cosmetics and hygiene products, known sources of exposure to isothiazolinones. Days away from work were higher than that observed in previous Brazilian work and in other countries. In Brazil, government agencies do not regulate paints and there is no limit to the addition of isothiazolinones.

Keywords: occupational dermatitis; allergic contact dermatitis; methylisothiazolinone; Kathon CG; occupational health

1 INTRODUÇÃO

As isotiazolinonas compõem uma família de preservativos com ampla ação biocida, o que faz com que sejam empregadas em cosméticos, materiais de limpeza, tintas e diversos produtos de uso industrial ¹. Dentre as mais utilizadas estão a metilisotiazolinona (MI; CAS no 2682-20-4) e a metilcloroisotiazolinona (MCI; CAS no 26172-55-4), além da mistura de ambas, que recebe o nome de Kathon CG. Outras isotiazolinonas como a benzisotiazolinona (BIT; CAS no. 2634-33-5) e octilisotiazolinona (OIT; CAS no. 26530-20-1), apesar de não serem mais habitualmente empregadas em cosméticos são preservativos utilizados em produtos de limpeza doméstica, tintas e fluídos metálicos industriais à base de água ²⁻⁴. Mais recentemente, a diclorooctilisotiazolinona (DCOIT; CAS 64359-81-5), butilbenzisotiazolinona (BBIT, CAS no. 4299-07-4) e metilbenzisotiazolinona (MBIT; CAS 2527-66-4) foram introduzidas na indústria, já tendo ocorrido alguns relatos de sensibilização a estas substâncias, porém sem haver ainda estudos epidemiológicos ¹.

O primeiro caso de dermatite de contato alérgica (DCA) a uma isotiazolinona de natureza ocupacional foi descrito no ano de 1960. Na ocasião, trabalhadores que lidavam com emulsão de poliacrilato para tintas e ceras em uma fábrica na Suécia desenvolveram eczema após a sensibilização por BIT ¹. Desde então, o potencial sensibilizante dessa família de preservativos pode ser observado na epidemia de DCA ao Kathon CG, na década de 1980, e na atual epidemia mundial de sensibilização a MI ⁵. Apesar dos casos atuais de alergia a MI terem sido atribuídos ao contato com cosméticos, o primeiro relato de DCA a esta substância, em 2004, foi de natureza ocupacional, acometendo um trabalhador sueco que manipulava cola de papel de parede ¹. Diversos casos têm sido relacionados também a exposição a MI presente em materiais de limpeza, tintas e outros produtos da indústria ^{4,6}.

Na epidemia atual de DCA a MI, as profissões mais acometidas nos inquéritos epidemiológicos são pintores e demais atividades relacionadas a tintas, operadores de máquinas e profissionais que lidam com cosméticos ⁴. Destaca-se que os casos de dermatoses ocupacionais associados a sensibilização a isotiazolinonas continuam aumentando na Europa, a despeito da queda dos relatos não ocupacionais a partir de 2014 ¹. Parte desta situação é justificada pela presença de isotiazolinonas em altas concentrações nas tintas à base de água e ausência de regulamentação no setor, o contrário do que ocorreu com os cosméticos nos últimos anos. Sabe-se também que as tintas se comportam como aerodispersóides, de forma que seus componentes podem permanecer em suspensão no

ambiente por semanas, o que aumenta o risco de sensibilização nos trabalhadores que atuam na construção civil e na indústria de tintas ^{1,7}.

No Brasil ainda não existe um inquérito epidemiológico para avaliação do perfil de sensibilização na população geral e entre os casos de dermatose ocupacional, a despeito das isotiazolinonas serem observadas em alta concentração especialmente em cosméticos, produtos de limpeza e tintas. A legislação atual estabelece como limite em cosméticos a MI até a concentração de 100 ppm, enquanto o Kathon CG é tolerado até 15 ppm neste tipo de produto, concentrações muito superiores das atualmente empregadas nos cosméticos comercializados no continente europeu ⁸.

Ainda na esfera ocupacional, discute-se a natureza dos equipamentos mais apropriados para a proteção e prevenção da sensibilização a MI/Kathon CG. As mãos são frequentemente acometidas nos relatos sobre a epidemia de DCA a estes preservativos e nos casos de dermatose ocupacional em geral, sendo pertinente a avaliação dos tipos de luvas mais adequados aos trabalhadores que manipulam produtos com essas isotiazolinonas ^{9,10}.

Os objetivos desse trabalho foram avaliar o perfil demográfico e clínico de pacientes com dermatite de contato alérgica ocupacional a MI/Kathon CG no Rio de Janeiro, e o impacto nas atividades laborativas. Analisou-se também a Ficha de Informação de Segurança para Produtos Químicos (FISPQ) de tintas comercializadas no país com relação a presença de isotiazolinonas e a legislação nacional sobre o emprego desses preservativos nestes produtos.

2 METODOLOGIA

O estudo observacional analítico transversal foi realizado no período de 2013 a 2017, na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. As informações foram colhidas dos prontuários dos pacientes submetidos a teste de contato em um Serviço de Dermatologia Relacionada ao Trabalho e um ambulatório de Dermatoses Alérgicas. O primeiro recebe pacientes do SUS maiores de 18 anos para investigação de dermatoses quanto aonexo ocupacional. O segundo encontra-se em um hospital filantrópico, o qual recebe pacientes particulares e do SUS, sem restrição etária.

Todos os pacientes submetidos a teste de contato no período foram incluídos (768 pacientes), o que excedia a amostragem intencional mínima de 308 participantes. Dentre estes, 217 casos foram considerados dermatose ocupacional.

O teste epicutâneo foi realizado com a bateria padrão brasileira de 30 substâncias em todos os pacientes (FDA Allergenic e Asac Pharma), que contém o Kathon CG 0,5% em petrolatum. A MI a 0,2% em meio aquoso foi testada apenas em 78 pacientes a partir de 2016. Há indicação para o teste em separado da MI pois a mesma encontra-se em baixa concentração na mistura do Kathon CG. Assim, pacientes sensibilizados a esta substância apresentam o teste negativo quando apenas a mistura é testada ^{11,12}. O teste foi aplicado preferencialmente no dorso, utilizando-se *Finn Chambers*® na fita tipo *Sponsor*, sendo as leituras realizadas com 48 e 96 horas. Utilizou-se a gradação proposta pelo Grupo Internacional de Estudo em Dermatites de Contato (+, ++, +++, RI, negativo) ¹³.

Os dados foram tabulados e analisados no programa SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). Dentre os casos ocupacionais, descreveu-se a prevalência de testes positivos para Kathon CG, MI, além das profissões mais prevalentes. Utilizou-se o índice MOAHLFA (*male, occupational, atopic dermatitis, hands, legs, face, age >40*) para descrição de características clínicas e demográficas nesta população ¹⁴.

Entre os casos sensibilizados a MI/Kathon CG e ocupacionais, descreveu-se além de parâmetros demográficos, a localização das lesões, co-sensibilizantes, relevância clínica do teste, diagnóstico final, uso e tipo de EPI, afastamento do trabalho e necessidade de readaptação profissional. A relevância clínica foi estabelecida quando o resultado do teste de contato justificava as alterações cutâneas observadas. Na co-sensibilização, substâncias estruturalmente diferentes, tendem a ser simultaneamente positivas no teste de contato de forma relativamente comum, apenas pelo fato de serem encontradas juntas em determinados produtos. A análise da associação entre algumas dessas variáveis com a chance de sensibilização a isotiazolinonas, foi realizada utilizando o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher, adotando-se o nível de 5% de significância estatística.

Realizou-se ainda a análise das Fichas de Informação de Segurança para Produtos Químicos (FISPQ) de algumas tintas de parede comercializadas no mercado nacional de cinco diferentes empresas, a saber: Coral®, Luxens®, Sherwin Williams®, Suvinil®, Eucatex® e Renner®. Nas fichas, buscou-se informações sobre a presença de alguma isotiazolinona e a concentração empregada.

A pesquisa foi previamente aprovada pelo Comitê de Ética (CAAE 12783519.2.0000.5240).

3 RESULTADOS

No período estudado, 768 pacientes foram submetidos ao teste de contato, sendo considerados dermatose ocupacional 217 (28,3%) casos. A tabela 1 demonstra as profissões mais prevalentes entre a totalidade de indivíduos submetidos ao teste de contato, bem como a prevalência de testes positivos para isotiazolinonas e características demográficas e clínicas segundo o índice MOAHLFA.

Dentre os casos ocupacionais, o teste de contato foi positivo para Kathon CG em 63 (29%) pacientes, enquanto 28 (36%) dos 78 que testaram a MI foram positivos. Observou-se relevância clínica atual para Kathon CG em 62 casos e para a MI em 27. Dessa forma, tendo em mente a ocorrência de co-sensibilização à MI e Kathon CG, 68 indivíduos foram considerados sensibilizados a alguma isotiazolinona, comnexo ocupacional.

Nesta população com dermatose ocupacional desencadeada pelas isotiazolinonas, 33(48,5%) pacientes eram oriundos do Serviço de Dermatologia Relacionado ao Trabalho enquanto 35(51,5%) vieram do ambulatório de Dermatoses Alérgicas. Houve predomínio do sexo feminino (57/83,8%), raça negra (30/44,1%) e a idade média foi de 45,5 anos (SD:10,2 anos). As profissões mais prevalentes foram relacionadas a limpeza (21/30,9%) e atividades domésticas (21/30,9%). Em relação às atividades que envolvem contato com tintas, observaram-se apenas dois casos em pedreiros/servente e três no grupo relacionados a tintas, o que englobou a indústria química e atividades de impressão (Tabela 1).

Quanto a localização das lesões, houve predomínio do eczema em regiões de palmas (36/52,9%), face extensora dos membros superiores (35/51,5%), dorso das mãos (33/48,5%) e face extensora dos membros inferiores (27/39,7%) (Tabela 2). Nos pacientes com acometimento das mãos, após seis meses, mesmo com as orientações para evitar o contato com isotiazolinonas, 75% (39) manteve lesões nessa localização.

TABELA 1 – Profissões mais prevalentes submetidas ao teste de contato, positividade do teste para MI/Kathon CG e índice MOAHLFA da população sensibilizada às isotiazolinonas

Profissão	Total de testes de contato	Testes positivos para MI/Kathon CG		M	O	A	H	L	F	A
	N	N	%							
Costureiro/alfaiate	15	5	33,3	0	0	0	5(100)	3(60)	2(40)	5(100)
Balconista/vendedor	51	15	29,4	1(6,7)	3(20)	1(6,7)	9(60)	3(20)	4(26,7)	4(26,7)
Relacionado a tintas/gráfica	15	3	20	3(100)	3(100)	1(33,3)	3(100)	2(66,7)	0	2(66,7)
Cozinheiro	38	8	21,1	0	3(37,5)	1(12,5)	2(25)	1(12,5)	3(37,5)	6(75)
Manicure	12	2	16,7	0	2(100)	0	1(50)	1(50)	1(50)	2(100)
Mecânico/metalúrgico	20	5	25	5(100)	2(40)	0	2(40)	4(80)	3(60)	4(80)
Pedreiro/servente	48	3	6,2	3(100)	2(66,7)	0	1(33,3)	3(100)	0	3(100)
Químico	14	7	50	0	1(14,3)	0	6(85,7)	3(42,9)	2(28,6)	2(28,6)
Relacionado a limpeza	102	21	20,58	4(19)	21(100)	1(0,5)	15(71,4)	11(52,4)	3(14,3)	11(52,4)
Cabeleireiro	8	3	37,5	0	2(66,7)	0	2(66,7)	1(33,3)	1(33,3)	3(100)
Trabalhador da saúde	30	9	30	1(11,1)	2(22,2)	1(11,1)	5(55,6)	3(33,3)	1(11,1)	6(66,7)
Trabalhador de escritório	51	13	25,5	4(30,8)	0	1(7,7)	6(46,2)	7(53,8)	4(30,8)	7(53,8)
Atividades domésticas	148	42	28,4	0	21(50)	2(4,8)	30(71,4)	20(47,6)	11(26,2)	32(76,2)
Motorista	16	1	6,2	1(100)	0	0	0	1(100)	0	1(100)
Cuidador de idoso/criança	14	5	35,7	0	3(60)	1(20)	3(60)	2(40)	2(40)	4(80)
Professor/ auxiliar de educação	15	4	26,7	0	0	2(50)	2(50)	1(25)	3(75)	2(50)
Porteiro	8	2	25	2(100)	0	0	2(100)	0	0	1(50)
Total	605	148	24,5	24(16,2)	65(43,9)	11(7,4)	94(63,5)	66(44,6)	40(27)	95(64,2)

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-2017

Observou-se associação com significância estatística entre dermatose ocupacional por MI/Kathon CG e o sexo feminino (OR: 4,24; IC95%: 2,06-8,71; $p < 0,01$), acometimento das mãos (OR:3,73; IC95%: 2,1-6,7; $p < 0,01$) e dos membros inferiores (OR: 3,19; IC95%: 1,72-5,93, $p < 0,01$). A análise da associação com acometimento da face ($p = 0,59$), dermatite atópica ($p = 0,69$) e idade maior do que 40 anos ($p = 0,53$) não mostrou significância estatística. No entanto, a única profissão que mostrou uma maior chance de sensibilização por MI/Kathon CG, com significância estatística, foi a de atividades domésticas (OR:4,31; IC95%: 2,03-9,15; $p < 0,01$) (Tabela 3).

TABELA 2: Localização das lesões nos casos de dermatite de contato alérgica a isotiazolinonas com nexos ocupacionais

(continua)	
Localização das lesões	N(%)
Cefálica	
Couro cabeludo	4 (5,9)
Retroauricular	1 (1,5)
Pavilhão auricular	7 (10,3)
Face	11 (16,2)
Pálpebras/periorbital	5 (7,4)
Labial/perioral	2(2,9)
Pescoço	11 (16,2)
Tronco	
Tórax anterior	10 (14,7)
Aréola mamária	5 (7,4)
Axilas	5 (7,4)
Localização das lesões	
N(%)	
Dorso	11 (16,2)
Abdome	16 (23,5)
Membros	
Face extensora MMSS	35 (51,5)
Face flexora MMSS	10 (14,7)

(conclusão)

Localização das lesões	N(%)
Dorso das mãos	33 (48,5)
Palmas	36 (52,9)
Espaço interdigital das mãos	6 (8,8)
Punhos	5 (7,4)
Face extensora MMII	27 (39,7)
Face flexora MMII	18 (26,5)
Dorso dos pés	20 (29,4)
Plantas	9 (13,2)
Espaço interdigital dos pés	0

MMSS: membros superiores; MMII: membros inferiores

Fonte: Elaborado com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

TABELA 3 – Associação entre as profissões e a sensibilização a MI/Kathon CG entre os portadores de dermatose ocupacional

Profissão	Total Ocupacional	Total testes positivos MI/Kathon	OR	IC95%	p
	N	N(%)			
Atividades domésticas	35	21(30,9)	4,31	2,03; 9,15	<0,01
Relacionado a limpeza	60	21 (30,9)	1,26	0,67; 2,37	0,47
Relacionado a tintas	15	3 (4,4)	0,94	0,24;3,74	0,93
Cuidador de idoso/criança	6	3 (4,4)	2,25	0,44; 11,43	0,38
Balconista/vendedor	6	3 (4,4)	2,25	0,44; 11,43	0,38
Cozinheiro	19	3 (4,4)	0,38	0,11 ; 1,36	0,19

Fonte: Elaborada com base nas informações do banco de dados dos pacientes submetidas ao teste de contato entre 2013-17

As co-sensibilizações mais prevalentes foram sulfato de níquel (21/30,9%), perfume-MIX (13/19,1%), carba-MIX (11/16,2%), thimerosal (11/16,2%), cloreto de cobalto (11/16,2%) e tiuram-MIX (10/14,7%). Os testes positivos para o thimerosal não apresentaram relevância clínica atual.

O diagnóstico final foi de DCA a cosméticos em 16 (23,5%) indivíduos, DCA a produto de limpeza em 10 (14,7%), DCA cosmético e produto de limpeza em 38 (55,9%) e DCA a tintas em 4 (5,9%). A mediana da duração dos sintomas antes do diagnóstico foi de 12 meses (IQ25-75: 9-36).

O uso de equipamentos de proteção individual (EPI) de modo regular foi referido por 57,4% (39) da amostra e de modo irregular por 16,2% (11), enquanto 14 (20,6%) indivíduos não os utilizavam. Considerando a natureza das luvas, houve predomínio da borracha (40/58,8%), sendo citados ainda outros materiais como nitrila (2/2,9%), vinil (2/2,9%), pano (2/2,9%) e plástico (1/1,5%). O uso regular de EPI reduziu a chance de eczema crônico das mãos em 47,3% em relação aos que não o usaram ou o fizeram de modo irregular, embora não tenha havido significância estatística (OR: 0,53; IC95%:0,09 -2,92; p=0,46).

O afastamento das atividades laborativas foi observado em 38,2% (26) dos trabalhadores, sendo a mediana de dias de ausência no trabalho 120 (IQ 25-75: 60-435). Já a readaptação profissional foi necessária em 17,6% (12) dos casos. Entre os casos ocupacionais, não houve associação entre sensibilização a isotiazolinonas e maior chance de afastamento de trabalho (OR:1,07; IC95%:0,59-1,94; p=0,83), de readaptação profissional (OR:1,99; IC95%:0,87- 4,54; p=0,09), ou de acometimento das mãos (OR:0,99; IC95%:0,51- 1,96; p=0,99).

A análise das FISPQ de 61 tintas comercializadas no mercado nacional quanto a presença de alguma isotiazolinonas mostrou que 35 (57,4%) não referiam a presença destes preservativos, 13 (21,3%) possuíam MI na concentração de até 3.000 ppm, 16 (26,2%) relatavam a MCI na concentração de até 3.000 ppm, 7 (11,5%) citavam a mistura MCI/MI até 1.000 ppm, 12 (19,7%) continham a OIT até 10^4 ppm e a DCOIT em 1 (1,64%) até 3000 ppm. A BIT estava presente em uma tinta, porém não foi especificada a concentração (Quadro 1).

4 DISCUSSÃO

A origem da população neste trabalho já é um ponto de avaliação, uma vez que se esperava uma maior procedência de participantes do Serviço de Dermatologia Relacionado ao Trabalho, por tratar-se de um ambulatório específico no atendimento de doenças ocupacionais. Porém, algumas hipóteses podem ser levantadas, como a dificuldade dos profissionais de saúde no reconhecimento de possível nexos ocupacional, o que faz com que casos não relacionados ao trabalho acabem chegando aos serviços especializados, como já descrito na literatura¹⁰. Uma outra possibilidade seria o treinamento dos profissionais que atendem no ambulatório de Dermatoses Alérgicas para o reconhecimento da relação ocupacional, o que acaba aumentando o índice de detecção dos casos.

Embora o número de casos ocupacionais sensibilizados a isotiazolinonas não tenha sido muito alto (68), foi relevante o fato de que se a MI não tivesse sido testada de forma isolada, além do Kathon CG, cerca de 7% dos pacientes (5) não teriam sido diagnosticados. Isto acaba reforçando a recomendação de diversos países para que a MI seja adicionada às baterias padrão nacionais^{11,12}.

Inquéritos epidemiológicos sobre a epidemia de sensibilização a MI/Kathon CG em outros locais já demonstraram a associação com a exposição ocupacional, sexo feminino e acometimento das mãos, a exemplo do observado neste estudo⁴. Difere, no entanto, a associação também com o acometimento dos membros inferiores. Nas profissões mais acometidas pela DCA a MI/Kathon CG neste trabalho, as atividades domésticas e relacionadas a limpeza, há contato regular com cosméticos e produtos de higienização, fontes conhecidas de exposição às isotiazolinonas. Na amostra estudada, as profissões que envolvem contato com tintas não foram tão prevalentes como o observado em trabalhos realizados em outros países, e não mostrou associação com alergia a isotiazolinonas, possivelmente devido ao baixo número da casuística. Estudo europeu desenvolvido entre os anos de 2009-12, demonstrou a associação entre sensibilização a MI e a ocorrência de dermatose ocupacional, especialmente com as profissões de pintor (OR: 4,86; IC95%: 2.62–9.2) e esteticista (OR: 3,18; IC95%: 1.68–6.09)¹⁵. Estudo multicêntrico realizado na Dinamarca, no mesmo período, mostrou associação de sensibilização a MI com as profissões de operadores de máquinas, pintores e da construção civil (manipulação de telhas e tijolos), enquanto o Kathon CG se mostrou associado a pintores, trabalhadores que manipulam cosméticos, operadores de máquinas e soldadores⁴. Estas diferenças no perfil de profissões

são esperadas de acordo com o grupo populacional e as atividades econômicas desenvolvidas na região estudada, especialmente em um país heterogêneo e com as dimensões do Brasil ¹⁰. Sabe-se que profissões relacionadas a atividades domésticas não são tão comuns em países desenvolvidos, não sendo esperado que apareçam nas estatísticas europeias de casos ocupacionais associados a alergia a isotiazolinonas.

QUADRO 1: Análise das FISPQs de tintas comercializadas no país quanto a presença de alguma isotiazolinona e sua concentração

		Coral® N= 10	Luxens ® N=11	Sherwin Willians ® N=10	Suvinil ® N=10	Eucatex ® N=9	Renner® N=11
Tipo de isotiazolinona	%	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
MI	≤ 0,1	-	-	6(60)	-	-	-
	0,1–0,3	-	-	-	-	7(77,8)	-
MCI	≤ 0,1	3(30)	-	6(60)	-	-	-
	0,1–0,3	-	-	-	-	7(77,8)	-
MCI/MI	<0,1	-	-	-	7(70)	-	-
BIT	a	-	-	-	1(10)	-	-
OIT	<1	3(30)	-	-	-	-	-
	0,05-0,1	-	-	1(10)	-	-	-
	0,1-0,3	-	-	-	-	7(77,8)	-
	a	-	-	-	1(10)	-	-
DCOIT	≤ 0,3	-	-	1(10)	-	-	-

MI: metilisotiazolinona; MCI: metilcloroisotiazolinona; BIT: benzisotiazolinona; OIT: octisotiazolinona; DCOIT: dicloroetilisotiazolinona

a: presença da isotiazolinona, embora não tenha sido informada a concentração; Fonte: FISPQ

Os co-sensibilizantes mais prevalentes observados estão presentes também em produtos de limpeza e cosméticos como o Perfume-mix. A co-sensibilização entre MI e fragrâncias já havia sido relatada ¹⁶. Os aditivos da borracha, Carba-mix e Tiuram-mix, habitualmente presentes em EPI como luvas e botas, aparecem como co-sensibilizantes comuns possivelmente pela amostra contemplar casos ocupacionais.

O eczema crônico das mãos por DCA ocupacional muitas vezes é mais prevalente entre aqueles que não usam EPI ou o fazem de modo irregular. O contato com cosméticos enxaguáveis e produtos de limpeza de forma repetida em algumas profissões, sem o uso de luvas, faz com que sejam agentes relevantes de dermatite de contato ocupacional nas mãos ¹⁵. Um ponto a ser considerado é a alta concentração de MI em produtos de limpeza, como detergentes, muitas vezes não informada nos rótulos ¹⁷. Isto contribui para o eczema crônico das mãos observado frequentemente nas atividades domésticas e profissões relacionadas a limpeza, conforme este estudo. Os detergentes de uso doméstico contêm diferentes isotiazolinonas, em altas concentrações como a MI presente até 200 ppm, e além de causar eczema crônico das mãos, podem se comportar como aerodispersóides quando aplicados em superfícies extensas ou utilizados na forma de *spray* ².

Uma forma de prevenir o eczema crônico das mãos entre os sensibilizados é a utilização regular de luvas. No presente estudo, mais da metade da amostra referiu o uso regular destes equipamentos de proteção, o que muitas vezes ocorre após já iniciado o processo inflamatório crônico nas mãos e não como um modo de prevenção. Maor & Nixon (2015) descreveram que entre trabalhadores de torres de refrigeração sensibilizados ao Kathon CG, 47% não usava luvas e 53% o fazia de maneira inapropriada ¹⁸. Neste sentido, buscando a natureza do material das luvas mais adequado para a manipulação de isotiazolinonas, Espasandin-Arias & Goossens (2014) demonstraram através de teste de contato fixado por 48 horas no dorso de uma paciente sensibilizada, que a MI seria capaz de penetrar através de luvas de borracha. Embora as condições do teste não reflitam muitas vezes a realidade do processo de trabalho, o mesmo demonstrou que a MI não foi capaz de penetrar através das luvas de nitrila ¹⁹. Assim, as recomendações atuais são para que seja dada preferência às luvas de nitrila reutilizáveis acima dos cotovelos, como forma de prevenção da sensibilização a MI/Kathon CG, principalmente entre os trabalhadores da indústria ^{1,18}. Atenção também deve ser dada a composição das luvas, uma vez que a BIT já

foi encontrada em luvas de polivinil (PVC), causando DCA em profissionais de saúde como médicos e dentistas ²⁰.

O afastamento de atividades laborativas representa o impacto das dermatoses ocupacionais na esfera produtiva e foi visto em 38,2% da amostra estudada sensibilizada a isotiazolinonas. Embora a prevalência de afastamento não tenha diferido de outras causas de dermatoses ocupacionais, esta foi superior ao observado em estudo realizado, por exemplo, nos EUA que mostrou que este índice entre os anos de 1972-97, variou de 12,6 – 25% ²¹. A análise das fichas de notificação compulsória das dermatoses ocupacionais no Brasil registradas entre 2007-14 evidenciou afastamento em 29% dos casos ²². Os dias de afastamento do trabalho podem ser utilizados para avaliar a gravidade do quadro clínico, embora dificuldades para o estabelecimento do diagnóstico de dermatose ocupacional e de acesso aos serviços de saúde também influenciem este índice ao favorecer a progressão da doença. Novamente, o estudo anual americano conduzido pelo *US Bureau of Labor Statistics* em 1997, mostrou uma média de afastamento de 3 dias por dermatoses ocupacionais, número bem inferior a mediana de 120 dias observada neste estudo brasileiro com a MI/Kathon CG ²¹.

A manutenção dos altos índices de DCA a isotiazolinonas de natureza ocupacional na Europa é explicada em parte pela falta de uma legislação que limite o emprego da MI principalmente em tintas e produtos de limpeza ^{2,23}. No continente europeu, a especificação da composição química nos rótulos de tintas e colas não é obrigatória, sendo aplicadas as concentrações de isotiazolinonas conforme a seguir: MCI/MI: <15 ppm; MI < 300 ppm; BIT < 360 ppm. Já para biocidas de uso industrial, essa concentração de MI, MCI e BIT pode ser maior do que 5000 ppm ². No Brasil, as tintas não são passíveis de registro, e não são reguladas por agências governamentais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a exemplo do que ocorre com os cosméticos. No contexto de uma epidemia de DCA a MI/Kathon CG isto pode representar um risco, principalmente na esfera ocupacional, diante das altas concentrações de diversas isotiazolinonas em tintas nacionais declaradas nas FISPQ avaliadas. Análises da composição química de tintas na Dinamarca encontrou isotiazolinonas do tipo MI, OIT e BIT, embora a indústria informasse que as mesmas continham apenas a primeira substância ^{24,25}. Lundov et al (2014) analisaram 19 marcas de tintas à base de água através de cromatografia líquida associada a espectrometria de massa e observaram a presença de MI em todas as amostras na concentração de 10-300 ppm, BIT

em 16 marcas (1,5-360 ppm) e MCI em quatro tintas (2-14 ppm). Os mesmos autores avaliaram ainda a capacidade de emissão de isotiazolinonas a partir dessas tintas e descreveram que em laboratório, após a aplicação de duas camadas de tinta em uma parede, a MI foi liberada de forma contínua por até 42 dias, enquanto a BIT foi detectada apenas em pequena concentração ⁷. Este experimento reflete o risco a que trabalhadores da construção civil, como pintores ou pedreiros, estão expostos no ambiente de trabalho por dias seguidos. Estima-se que um paciente sensibilizado a MI necessite permanecer afastado pelo menos 5,5 semanas de um local recentemente pintado com tintas contendo esta substância ²⁶. Assim, preferencialmente, deveriam ser utilizadas tintas sem isotiazolinonas, embora estas sejam de maior custo e difíceis de encontrar. Outras opções para a neutralização das isotiazolinonas em ambientes pintados recentemente, são a alcalinização ou o acréscimo de sulfitos, com o intuito de reduzir o potencial sensibilizante. No entanto, considerações são feitas quanto ao risco de queimaduras pela alcalinização ou de sensibilização pelo próprio sulfito. Outra possibilidade seria o uso de cremes de glutatona a 2% nas paredes pintadas. Este antioxidante quebra o anel aromático das isotiazolinonas permitindo que o trabalhador possa permanecer em ambientes recentemente pintados. Como medida geral ainda, adota-se a otimização da ventilação local onde a tinta foi aplicada ^{2,27-29}.

Uma limitação deste estudo é o tamanho pequeno da amostra, que em alguns casos inviabilizou a realização de associações com significância estatística. Outra questão é a avaliação da composição das tintas que se restringiu a leitura da FISPQ, não tendo sido realizadas análises químicas de amostras das mesmas.

5 CONCLUSÕES

A atual epidemia de DCA a MI, ainda que haja poucos dados no país a respeito, impacta também o campo da Saúde do Trabalhador. Medidas regulatórias sobre a presença de isotiazolinonas em cosméticos, materiais de limpeza, tintas e outros produtos da indústria precisam ser discutidas e implementadas no Brasil a fim de reduzir os danos aos profissionais expostos. As estratégias de vigilância na área de dermatite de contato ocupacional também devem ser discutidas, visando a detecção precoce dos casos sentinelas.

REFERÊNCIAS

1. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Feb;33(2):267–76.
2. Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin J-P. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol*. 2017 Apr 1;27(2):115–22.
3. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. *Contact Derm*. 2015 May;72(5):337–9.
4. Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund M, Johansen JD. Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012). *Contact Derm*. 2014 Nov;71(5):295–302.
5. Hofmann MA, Giménez-Arnau A, Aberer W, Bindslev-Jensen C, Zuberbier T. MI (2-methyl-4-isothiazolin-3-one) contained in detergents is not detectable in machine washed textiles. *Clinical and Translational Allergy*. 2018 Dec;8(1):1.
6. Friis UF, Menné T, Flyvholm M-A, Bonde JPE, Lepoittevin J-P, Le Coz CJ, et al. Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. *Contact Derm*. 2014 Aug;71(2):65–74.
7. Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD. Emission of isothiazolinones from water-based paints. *Environ Sci Technol*. 2014 Jun 17;48(12):6989–94.
8. ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 29, de 1 de junho de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Diário Oficial da União. Sect. 1 Jan 20, 2012.

9. Gallo R, Signori A, Gervasio S, Riva S, Parodi A. Methylisothiazolinone contact allergy – are rinse-off cosmetics and household products relevant sources of exposure? *Contact Dermatitis*. 2016 Nov 1;75(5):319–21.
10. Melo M das GM, Villarinho ALCF, Leite I da C. Sociodemographic and clinical profile of patients with occupational contact dermatitis seen at a work-related dermatology service, 2000 - 2014. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr;94(2):147–56.
11. Bruze M, Engfeldt M, Gonçalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series--on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Derm*. 2013 Nov;69(5):263–70.
12. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis*. 2012 Dec 1;67(6):334–41.
13. Lachapelle J-M, Maibach HI. *Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide* Official Publication of the ICDRG. Springer Science & Business Media; 2012. 230 p.
14. Uter W, Schnuch A, Gefeller O, ESCD working group: European Surveillance System on Contact Allergies. Guidelines for the descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. *Contact Derm*. 2004 Aug;51(2):47–56.
15. Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Derm*. 2013 Oct;69(4):231–8.
16. Martin-Gorgojo A, Curto-Barredo L, Rovira-López R, Pujol RM, Gimenez-Arnau A. Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization? *Contact Derm*. 2015 Jun;72(6):400–2.
17. Aerts O, Meert H, Goossens A, Janssens S, Lambert J, Apers S. Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: Adding fuel to the fire? *Contact Derm*. 2015 Sep;73(3):142–9.
18. Maor D, Nixon R. Allergic contact dermatitis to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone in cooling tower technicians. *Dermatitis*. 2015 Feb;26(1):62–4.

19. Espasandín-Arias M, Goossens A. Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. *Contact Derm.* 2014 Apr;70(4):249–51.
20. Aalto-Korte K, Ackermann L, Henriks-Eckerman M-L, Välimaa J, Reinikka-Railo H, Leppänen E, et al. 1,2-benzisothiazolin-3-one in disposable polyvinyl chloride gloves for medical use. *Contact Derm.* 2007 Dec;57(6):365–70.
21. Lushniak BD. The importance of occupational skin diseases in the United States. *Int Arch Occup Environ Health.* 2003 Jun;76(5):325–30.
22. Lise MLZ, Feijó FR, Lise MLZ, Lise CRZ, Campos LCE de. Occupational dermatoses reported in Brazil from 2007 to 2014. *An Bras Dermatol.* 2018 Feb;93(1):27–32.
23. Sechi A, Vincenzi C, Tengattini V, Piraccini BM, Neri I, La Placa M. Airborne dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a water-based paint in Italy: Call for better regulations. *Contact Dermatitis.* 2018 Mar 24;79(1):45–6.
24. Aerts O, Cattaert N, Lambert J, Goossens A. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Derm.* 2013 Apr;68(4):250–1.
25. Kaae J, Menné T, Thyssen JP. Presumed primary contact sensitization to methylisothiazolinone from paint: a chemical that became airborne. *Contact Derm.* 2012 Jun;66(6):341–2.
26. Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermatitis.* 2017 Sep 1;77(3):163–70.
27. Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ. Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Derm.* 2000 Apr;42(4):196–201.
28. Braun-Falco M, Knott E, Huss-Marp J, Ring J, Hofmann H. Alkalization of wall paint prevents airborne contact dermatitis in patients with sensitization to isothiazolinones. *Contact Derm.* 2008 Aug;59(2):129–31.

29. Isaksson M. Successful inhibition of allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone with topical glutathione. *Contact Derm.* 2015 Aug;73(2):126–8.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados apresentados permitem concluir que uma epidemia de sensibilização a MI também ocorre no Brasil, sendo a prevalência de testes positivos observados, uma das maiores relatadas na literatura. À exemplo do observado nas demais publicações, os cosméticos são a fonte de exposição a este conservante na maior parte da população sensibilizada, embora considerações possam ser feitas sobre a sua presença em produtos de limpeza e o impacto na esfera ocupacional.

A ausência de dados nacionais até então sobre o perfil de sensibilização a MI, a princípio, poderia justificar a falta de alertas ou de adoção de políticas de regulação de cosméticos que objetivassem a redução da concentração tolerada deste preservativo. No entanto, deve ser considerado que o Brasil reúne fatores como o grande consumo de cosméticos e as altas concentrações aceitas ainda da MI neste tipo de produto, o que permitia prever que a epidemia de DCA a este conservante também estivesse ocorrendo no país. Diante das evidências científicas do risco de sensibilização e dos dados observados em diferentes continentes, o princípio da precaução deveria ter sido adotado no país e nos demais membros do MERCOSUL, motivando a revisão da concentração da MI aceita em cosméticos, ainda que não houvesse estudos sul-americanos.

Os resultados desta tese são possivelmente consequência da inércia e da falta de atualização da lista dos preservativos adicionados a cosméticos. Ainda que considerações sejam feitas quanto a representatividade populacional deste estudo, deve ser lembrado que o país apresenta este alto índice de sensibilização em um momento em que diversos Estados já demonstram a redução da prevalência de alérgicos a MI. Este fato só foi possível devido a modificações nas legislações locais de cosméticos, o que tem permitido inclusive o direcionamento do foco da discussão sobre a falta de regulação dos componentes de tintas e produtos de limpeza. Sabe-se hoje, que no continente europeu, os casos ocupacionais relacionados às isotiazolinonas ainda não apresentaram redução. Isto possivelmente também é uma questão para o Brasil, uma vez que a avaliação dos casos ocupacionais deste trabalho mostrou uma maior prevalência de profissões que lidam com materiais de limpeza e que as tintas do mercado nacional podem conter altas concentrações de isotiazolinonas.

Conclui-se ainda com os dados expostos que há uma fragilidade do sistema de cosmetovigilância nacional. Os estudos sobre o tema ainda são escassos no país e questões

sobre a eficácia e imparcialidade das notificações, quando a própria indústria de cosméticos é responsável em parte pela alimentação das informações do sistema, deveriam ser debatidas. Considerando a predisposição dos conservantes a desencadear a sensibilização, espera-se a ocorrência futura de outras epidemias de alergia a cosméticos e apenas uma cosmetovigilância atuante será capaz de detectar os casos precocemente, mitigando os danos à saúde da população. Tal responsabilidade compete não só a ANVISA, mas exige especialmente o apoio das organizações médicas, com destaque para aquelas especialidades que prestam assistência aos portadores de dermatoses alérgicas. A articulação de centros de pesquisa nacionais e de outros países sul-americanos para o monitoramento dos resultados dos testes de contato, assim como o estímulo e divulgação do sistema de notificação, são ferramentas eficazes para o diagnóstico precoce das epidemias. A prevenção do adoecimento só é possível quando se conhece as substâncias químicas as quais a população está exposta de forma individual ou coletiva. Certamente, no contexto atual de dificuldades econômicas e políticas, os gastos com pesquisas na área de toxicologia ou com redes de informação não são prioridades no Brasil. No entanto, um sistema de regulamentação e de vigilância sanitária eficazes são essenciais para o bem-estar social de um país.

REFERÊNCIAS

AALTO-KORTE, K.; SUURONEN, K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**, 28 jul. 2017.

AERTS, O. et al. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. **Contact Dermatitis**, v. 68, n. 4, p. 250–251, abr. 2013.

AERTS, O. et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. **Contact Dermatitis**, v. 71, n. 1, p. 41–48, jul. 2014.

AERTS, O. et al. A sudden flare-up of a quiescent oral lichen planus: methylisothiazolinone as the prime suspect? **Contact Dermatitis**, v. 72, n. 3, p. 186–189, mar. 2015a.

AERTS, O. et al. Methylisothiazolinone in selected consumer products in Belgium: Adding fuel to the fire? **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 3, p. 142–149, set. 2015b.

AERTS, O. et al. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. **European journal of dermatology: EJD**, v. 27, n. 2, p. 115–122, 1 abr. 2017.

AERTS, O.; GOOSSENS, A.; GIORDANO-LABADIE, F. Contact allergy caused by methylisothiazolinone: the Belgian-French experience. **European journal of dermatology: EJD**, v. 25, n. 3, p. 228–233, jun. 2015.

AERTS O et al. Photoaggravated allergic contact dermatitis and transient photosensitivity caused by methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**.78(4):241–5, 2017.

ALANI, J. I.; DAVIS, M. D. P.; YIANNIAS, J. A. Allergy to cosmetics: a literature review. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 24, n. 6, p. 283–290, dez. 2013.

ALCHORNE, A. DE O. DE A.; ALCHORNE, M. M. DE A.; SILVA, M. M. Occupational dermatosis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 137–147, abr. 2010.

AL-SALEH, I.; AL-ENAZI, S. Trace metals in lipsticks. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 93, n. 6, p. 1149–1165, 1 jul. 2011.

ALVAREZ-SÁNCHEZ, R. et al. Covalent binding of the ¹³C-labeled skin sensitizers 5-chloro-2-methylisothiazol-3-one (MCI) and 2-methylisothiazol-3-one (MI) to a model peptide and glutathione. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 2, p. 365–368, 19 jan. 2004.

ALWAN, W.; WHITE, I. R.; BANERJEE, P. Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing acute severe facial dermatitis and respiratory difficulty. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 5, p. 320–321, maio 2014.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA **Orientações sobre alisantes**, [s.d.]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/alisantes>>. Acesso em: 8 dez. 2019

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada-RDC nº 79, de 23 set. 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 79, de 28 de agosto de 2000. Estabelece a definição e classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, e outros com abrangência neste contexto. . 28 ago. 2000, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Uso do termo “hipoalergênico” em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Parecer Técnico no 5. . 28 set. 2001.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº. 332. 1 dez. 2005. As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal Cosméticos e Perfumes, instaladas no Território Nacional deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância, a partir de 31 de dezembro de 2005.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada no 47, de 16 de março de 2006. Regulamento Técnico “Lista de filtros ultravioletas permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”. Diário Oficial da União 17 mar 2006; Seção 1. . 16 mar. 2006.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA Resolução de Diretoria Colegiada nº 36, de 17 de junho de 2009. Dispõe sobre a proibida exposição, a venda e a entrega ao consumo de formol ou de formaldeído (solução a 37%) em drogaria, farmácia, supermercado, armazém e empório, loja de conveniência e drugstore. jun. 2009.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2ª ed. Brasília: ANVISA, 2012.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 03, de 20 de janeiro de 2012. Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas. Diário Oficial da União 20 jan 2012; Seção 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 29, de 1 de junho de 2012. Regulamento Técnico Mercosul sobre

"Lista de Substâncias de Ação Conservante Permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. . 20 jan. 2012 b, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 15, de 26 de março de 2013. Aprova o regulamento técnico e lista as substâncias de uso cosmético: acetato de chumbo, pirogalol, formaldeído e paraformaldeído e dá outras providências. 27 mar. 2013.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 08, de 29 de setembro de 2014. Critérios para adesão, participação e permanência dos serviços de saúde na Rede Sentinela. . 1 out. 2014, Sec. 1.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 07 de 10 fevereiro de 2015. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. . 29 fev. 2015.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução de Diretoria Colegiada nº 237 de 16 julho de 2018. Requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes infantis. . 17 jul. 2018, Sec. 1.

AQUINO M, ROSNER G. Systemic Contact Dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. Feb;56(1):9-18. 2019.

BASKETTER, D. A. Skin sensitization: strategies for the assessment and management of risk. **The British Journal of Dermatology**, v. 159, n. 2, p. 267–273, ago. 2008.

BASKETTER, D. D. A. et al. Biocides: Characterization of the Allergenic Hazard of Methylisothiazolinone. **Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 22, n. 4, p. 187–199, 1 jan. 2003.

BASKETTER, D. A. et al. Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. **Contact Dermatitis**, v. 49, n. 1, p. 1–7, jul. 2003.

BEHRENS, I.; CHOCIAI, J. G. A COSMETOVIGILÂNCIA COMO INSTRUMENTO PARA A GARANTIA DA QUALIDADE NA INDÚSTRIA DE PRODUTOS COSMÉTICOS. **Visão Acadêmica**, v. 8, n. 1, 2007.

BELSITO, D. V. Thimerosal: contact (non)allergen of the year. **American Journal of Contact Dermatitis: Official Journal of the American Contact Dermatitis Society**, v. 13, n. 1, p. 1–2, mar. 2002.

BERNE, B. et al. Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. **Contact Dermatitis**, v. 34, n. 5, p. 359–362, maio 1996.

BEVILAQUA, M. et al. The diagnosis of cosmetic contact dermatitis: a study using standard, cosmetic, and hair cosmetic batteries. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 94, n. 3, p. 366–368, 29 jul. 2019.

BOONCHAI, W. et al. Associated factors of widespread pattern of dermatitis among patch test population: 12-Year retrospective study. **The Australasian Journal of Dermatology**, v. 60, n. 1, p. e40–e45, fev. 2019.

BOONCHAI, W.; DESOMCHOK, R.; IAMTHARACHAI, P. Trend of contact allergy to cosmetic ingredients in Thais over a period of 10 years. **Contact Dermatitis**, v. 65, n. 6, p. 311–316, dez. 2011.

BOOTH, A. “Brimful of STARLITE”: toward standards for reporting literature searches. **Journal of the Medical Library Association**, v. 94, n. 4, p. 421–e205, out. 2006.

BORGHI, A. et al. Eyelid Dermatitis and Contact Sensitization to Nickel: Results from an Italian Multi-Centric Observational Study. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets**, v. 19, n. 1, p. 38–45, 2019.

BOUSCHON, P. et al. Methylisothiazolinone allergic contact dermatitis: assessment of relapses in 139 patients after avoidance advice. **Contact Dermatitis**, 17 jan. 2019.

BRASCH, J. et al. Guideline contact dermatitis. **Allergo Journal International**, v. 23, n. 4, p. 126–138, 2014.

BRASIL. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, de 23 set 1976.

BRASIL. Lei nº 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 27 jan 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde (MS). Portaria nº 1.660 de 22 de julho de 2009. Institui o Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária - VIGIPOS, no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, como parte integrante do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, 23 de jul de 2009.

BREITHAUPT, A.; JACOB, S. E. Thimerosal and the relevance of patch-test reactions in children. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 19, n. 5, p. 275–277, out. 2008.

BRUZE, M. et al. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 41, n. 5, p. 241–250, nov. 1999.

BRUZE, M. et al. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series--on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. **Contact Dermatitis**, v. 69, n. 5, p. 263–270, nov. 2013.

BURNETT, C. L. et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. **International Journal of Toxicology**, v. 29, n. 4 Suppl, p. 187S-213S, jul. 2010.

CÁCERES GUEVARA, P. N.; LANG, K. L.; ARAGÓN NOVOA, M. Cosmetovigilance: a scoping study. **Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas**, v. 45, n. 2, p. 305–327, maio 2016.

CASTANEDO-TARDANA, M. P.; ZUG, K. A. Methylisothiazolinone. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 24, n. 1, p. 2–6, fev. 2013.

CHENG, J.; ZUG, K. A. Fragrance allergic contact dermatitis. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 25, n. 5, p. 232–245, out. 2014.

CIR. **Cosmetic Ingredient Review - Amended Safety Assessment of Methylisothiazolinone as Used in Cosmetics**, 20 jun. 2014. Disponível em: <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/mthiaz062014tent_0.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

CIRS. Chemical Inspection and Regulation Service- EU Public Consultation on Methylisothiazolinone (MI) Ban for Leave-on Cosmetic Products Launched. **CIRS**, 11 maio 2016.

COTTON, C. H.; DUAH, C. G.; MATIZ, C. Allergic Contact Dermatitis Due to Methylisothiazolinone in a Young Girl's Laundry Detergent. **Pediatric Dermatology**, 19 maio 2017.

DALMAZIO, I.; MENEZES, M. A. DE B. C. **Multi-elemental profile of some Brazilian make-up products by instrumental neutron activation analysis**. International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2011. **Anais...Belo Horizonte**: 24 out. 2011 Disponível em: <http://inis.iaea.org/Search/search.aspx?orig_q=RN:42107646>. Acesso em: 14 dez. 2019

DAVIES, R. F.; JOHNSTON, G. A. New and emerging cosmetic allergens. **Clinics in Dermatology**, v. 29, n. 3, p. 311–315, jun. 2011.

DE GROOT, A. C.; HERXHEIMER, A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. **Lancet (London, England)**, v. 1, n. 8633, p. 314–316, 11 fev. 1989.

DEBEUCKELAERE, C. et al. In situ chemical behaviour of methylisothiazolinone (MI) and methylchloroisothiazolinone (MCI) in reconstructed human epidermis: a new approach to the cross-reactivity issue. **Contact Dermatitis**, v. 74, n. 3, p. 159–167, mar. 2016.

DE GROOT, A. C. **Monographs in Contact Allergy: Volume 2: Fragrances and Essential Oils**. [s.l.] CRC Press, 2019a.

DE GROOT, A. C. Contact Allergy to and Other Adverse Effects of Fragrances: A Brief Overview. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, 19 ago. 2019b.

DE GROOT, A. C.; ROBERTS, D. W. Contact and photocontact allergy to octocrylene: a review. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 4, p. 193–204, abr. 2014.

DE GROOT, A. C.; VEENSTRA, M. Formaldehyde-releasers in cosmetics in the USA and in Europe. **Contact Dermatitis**, v. 62, n. 4, p. 221–224, abr. 2010.

DEKOVEN, J. G. et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2015-2016. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 29, n. 6, p. 297–309, dez. 2018.

DEZA, G.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 17, n. 4, p. 263–268, ago. 2017.

DUARTE, I. A. G. et al. Dermatite de contato. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 75(5), p. 529–548, out. 2000.

DUARTE, I.; LAZZARINI, R. Estudo controlado, não randomizado, avaliando a interferência do posicionamento dos componentes da bateria padrão de testes, na positividade dos testes de contato. **Med Cutan Iber Lat Am**, v. 35(2), p. 76–82, 2007.

DUARTE, I et al. Sensitive skin: review of an ascending concept. **An. Bras. Dermatol. vol.92 no.4 Rio de Janeiro July/Aug. 2017**

DUCHARME, O. et al. Allergic contact dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a “noise putty”. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 6, p. 393–394, 2018.

EL-HOURI, R. B. et al. Methylisothiazolinone in a designer spectacle frame - a surprising finding. **Contact Dermatitis**, v. 75, n. 5, p. 310–312, nov. 2016.

EPA. **Reregistration Eligibility Decision (RED) Methylisothiazolinone**, out. 1998. Disponível em: <<https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/pdf/3092.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2016

ENCABO DURÁN, B.; ROMERO-PÉREZ, D.; SILVESTRE SALVADOR, J. F. Allergic Contact Dermatitis Due to Paraphenylenediamine: An Update. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 109, n. 7, p. 602–609, set. 2018.

ENGFELDT, M. et al. Multicenter Patch Testing With Methylchloroisothiazoline/Methylisothiazolinone in 100 and 200 ppm Within the International Contact Dermatitis Research Group. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 28, n. 3, p. 215–218, jun. 2017.

ESPASANDÍN-ARIAS, M.; GOOSSENS, A. Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 4, p. 249–251, abr. 2014.

ESSER, P. R.; MARTIN, S. F. Pathomechanisms of Contact Sensitization. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 17, n. 12, p. 83, 11 nov. 2017.

EUROPEAN COMMISSION. **SUE REPORTING GUIDELINES**, jul. 2013. Disponível em: <<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/13251/attachments/1/translations/en/renditions/native>>. Acesso em: 15 dez. 2018

EUROPEAN COMMISSION. 1223/2009. COMMISSION REGULATION (EU) 2016/1198 of 22 July 2016 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. . 22 jul. 2016.

EUROPEAN COMMISSION. COMMISSION REGULATION (EU) 2017/ 1224 - amending Annex V to Regulation (EC) No 1223 / 2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. . 6 abr. 2017, p. 3.

EUROPEAN COMMISSION. **Opinion of the Scientific Committee on Consumer Safety on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one** - **sccs_o_009.pdf**, dez. 2009. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf>. Acesso em: 16 set. 2016

FEDERAL TRADE COMMISSION - **Fair Packaging and Labeling Act**. Disponível em: <<https://www.ftc.gov/enforcement/rules/rulemaking-regulatory-reform-proceedings/fair-packaging-labeling-act>>. Acesso em: 20 dez. 2018.

FDA.US Food & Drug Administration [internet]. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act) [acesso em 29 sep 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/LawsEnforcedbyFDA/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/default.htm>

FDA. US Food & Drug Administration [Internet]. Cosmetics & U.S. Law. [acesso em 11 nov 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Cosmetics/GuidanceRegulation/LawsRegulations/ucm2005209.htm>

FLURY, U.; PALMER, A.; NIXON, R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 3, p. 189–191, 2018.

FRANSWAY, A. F. et al. Parabens: Contact (Non)Allergen of the Year. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, 18 dez. 2018.

GAD, S. C. The mouse ear swelling test (MEST) in the 1990s. **Toxicology**, v. 93, n. 1, p. 33–46, 22 set. 1994.

GALLO, R. et al. Methylisothiazolinone contact allergy – are rinse-off cosmetics and household products relevant sources of exposure? **Contact Dermatitis**, v. 75, n. 5, p. 319–321, 1 nov. 2016.

GBEDC. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. **An. bras. dermatol**, v. 75, n. 2, p. 147–156, abr. 2000.

GEIER, J. et al. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? **Contact Dermatitis**, v. 67, n. 6, p. 334–341, 1 dez. 2012.

GEIER, J. et al. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009–2013. **Contact Dermatitis**, v. 72, n. 5, p. 337–339, maio 2015.

GERBERICK, G. F. et al. Compilation of historical local lymph node data for evaluation of skin sensitization alternative methods. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 16, n. 4, p. 157–202, dez. 2005.

GONZÁLEZ-MUÑOZ, P.; CONDE-SALAZAR, L.; VAÑÓ-GALVÁN, S. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 105, n. 9, p. 822–832, nov. 2014.

GOOSSENS, A. Contact-allergic reactions to cosmetics. **Journal of Allergy**, v. 2011, p. 467071, 2011.

GUYOMARD, C. **Post-marketing surveillance of cosmetic products across the globe**. Ontário (Canadá), 22 maio 2014. Disponível em: http://www.ontarioscc.org/index_htm_files/SCC%20ONTARIO%20May%2022nd%202014_Post-marketing%20surveillance%20of%20cosmetic%20products%20across%20the%20globe_Releasable%20Version.pdf.

HANDA, S.; MAHAJAN, R.; DE, D. Contact dermatitis to hair dye: An update. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 78, n. 5, p. 583, 9 jan. 2012.

HENNINO, A. et al. Update on the pathophysiology with special emphasis on CD8 effector T cells and CD4 regulatory T cells. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, n. 4, p. 335–347, ago. 2005.

HERMAN, A. et al. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 33, n. 2, p. 267–276, fev. 2019a.

HOFMANN, M. A. et al. MI (2-methyl-4-isothiazolin-3-one) contained in detergents is not detectable in machine washed textiles. **Clinical and Translational Allergy**, v. 8, n. 1, p. 1, dez. 2018.

HUF, G. et al. Adverse reactions to cosmetic products and the Notification System in Health Surveillance: a survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 16, n. 4, p. 1017–1020, dez. 2013.

HUNZIKER, N. The “isothiazolinone story”. **Dermatology (Basel, Switzerland)**, v. 184, n. 2, p. 85–86, 1992.

ICCR. **International Cooperation on Cosmetics Regulation - REPORT FOR THE INTERNATIONAL COOPERATION ON COSMETICS REGULATION. Allergens in Cosmetics and Personal Care Products: Comparison of Jurisdictional Regulatory Approaches**, jul. 2014b. Disponível em: <https://www.iccr-cosmetics.org/files/8414/1407/7467/2014-07_Allergens_-_Comparison_of_Regulatory_Approaches.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

ICCR. **International Cooperation on Cosmetic Regulation. 8th annual meeting, 2014 in Ottawa, Canada**, jun. 2014. Disponível em: <[/www.iccr-cosmetics.org/files/2214/5071/7390/2015-12_General_and_Technical_Frequently_Asked_Questions_FAQs_on_Preservatives_in_Cosmetics.pdf](http://www.iccr-cosmetics.org/files/2214/5071/7390/2015-12_General_and_Technical_Frequently_Asked_Questions_FAQs_on_Preservatives_in_Cosmetics.pdf)>. Acesso em: 31 dez. 2018

ICCR. **International Cooperation on Cosmetics Regulation. 12th Annual Meeting Held in Tokyo, Japan**, 10 dez. 2018. Disponível em: <https://www.iccr-cosmetics.org/files/7715/3236/1935/ICCR-12_Japan_Chairmanship_Annual_meeting_held_in_Tokyo_-_outcome_available_for_download_2.pdf>. Acesso em: 31 dez. 2018

ISAKSSON, M. et al. Multicenter Patch Testing with Methylisothiazolinone and Methylchlorisothiazolinone/Methylisothiazolinone Within the International Contact Dermatitis Research Group. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 28, n. 3, p. 210–214, jun. 2017.

ISAKSSON, M.; PERSSON, L. “Mislabelled” make-up remover wet wipes as a cause of severe, recalcitrant facial eczema. **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 1, p. 56–59, jul. 2015.

IWEGBUE, C. M. A. et al. Concentrations and exposure risks of some metals in facial cosmetics in Nigeria. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 464–472, 1 jan. 2016.

JAPAN. **Ministry of Health and Welfare Notification No.331 - Standards for Cosmetics. Provisional Translation**, 2000. Disponível em: <www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000032704.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

JOHANSEN, J. D. et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. **Contact Dermatitis**, v. 73, n. 4, p. 195–221, out. 2015.

KIRCHHOF, M. G.; DE GANNES, G. C. The health controversies of parabens. **Skin Therapy Letter**, v. 18, n. 2, p. 5–7, fev. 2013.

LACHAPELLE, J.-M.; MAIBACH, H. I. **Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2012.

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science : IS**, v. 5, p. 69, 20 set. 2010.

LINDBERG, M. et al. Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1075 patients attending Swedish patch test clinics. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 84, n. 4, p. 291–295, 2004.

LJUBOJEVIĆ HADŽAVDIĆ, S. et al. Methylisothiazolinone contact allergy in Croatia: Epidemiology and course of disease following patch testing. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 3, p. 162–167, 30 maio 2018.

LUCCHESI, G. A internacionalização da regulamentação sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 8, n. 2, p. 537–555, 2003.

LUNDOV, M. D. et al. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. **The British Journal of Dermatology**, v. 165, n. 6, p. 1178–1182, dez. 2011.

LUNDOV, M. D. et al. Emission of isothiazolinones from water-based paints. **Environmental Science & Technology**, v. 48, n. 12, p. 6989–6994, 17 jun. 2014.

LUNDOV, M. D.; ZACHARIAE, C.; JOHANSEN, J. D. Methylisothiazolinone contact allergy and dose-response relationships. **Contact Dermatitis**, v. 64, n. 6, p. 330–336, jun. 2011.

MADSEN, J. T.; ANDERSEN, K. E. Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 3, p. 183–184, mar. 2014.

MARTIN, S. F.; RUSTEMEYER, T.; THYSSEN, J. P. Recent advances in understanding and managing contact dermatitis. **F1000Research**, v. 7, 2018.

MARTIN-GORGOJO, A. et al. Is methylisothiazolinone contact allergy a risk factor for polysensitization? **Contact Dermatitis**, v. 72, n. 6, p. 400–402, jun. 2015.

MEHTA, S. S.; REDDY, B. S. N. Cosmetic dermatitis - current perspectives. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 7, p. 533–542, jul. 2003.

MENNÉ, T.; WAHLBERG, J. E. Risk assessment failures of chemicals commonly used in consumer products. **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 4, p. 189–190, 2002.

MOSE, A. P. et al. Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. **Contact Dermatitis**, v. 67, n. 5, p. 293–297, nov. 2012.

MOWAD, C. M. et al. Allergic contact dermatitis: Patient diagnosis and evaluation. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 74, n. 6, p. 1029–1040, jun. 2016.

MUKKANNA, K. S.; STONE, N. M.; INGRAM, J. R. Para-phenylenediamine allergy: current perspectives on diagnosis and management. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 10, p. 9–15, 18 jan. 2017.

MURAD, A.; MARREN, P. Prevalence of methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy in facial dermatitis: a single centre Irish study. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, v. 30, n. 1, p. 60–62, jan. 2016.

NGUYEN, H. L.; YIANNIAS, J. A. Contact Dermatitis to Medications and Skin Products. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 56, n. 1, p. 41–59, fev. 2019.

OECD. Test No. 406: Skin Sensitisation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. In: **OECD Publishing**. 4. Paris: [s.n.].

OECD. **OECD GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS - Skin Sensitization: Local Lymph Node Assay**, 22 jul. 2010.

OECD. The Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation Initiated by Covalent Binding to Proteins. In: **OECD publishing**. Series on Testing and Assessment. [s.l: s.n.].

OLIVEIRA, A. P. M. DE et al. Legislação de cosmetovigilância no brasil e perfil das consumidoras de cosméticos do centro universitário de anápolis. **Revista de Biotecnologia & Ciência (ISSN 2238-6629)**, v. 4, n. 1, 8 jun. 2015.

OLIVEIRA, J. R. DE et al. Eventos adversos notificados ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA): Brasil, estudo descritivo no período 2006 a 2011. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 4, p. 671–678, dez. 2013.

ORTON, D. I.; WILKINSON, J. D. Cosmetic allergy: incidence, diagnosis, and management. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 5, n. 5, p. 327–337, 2004.

PEDERSEN, N. B. Occupational allergy from 1,2-benzisothiazolin-3-one and other preservatives in plastic emulsions. **Contact Dermatitis**, v. 2, n. 6, p. 340–342, dez. 1976.

PIRMEZ, R.; FERNANDES, A. L. C.; MELO, M. G. M. Photoaggravated contact dermatitis to Kathon CG (methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone): a novel pattern of involvement in a growing epidemic? **The British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 5, p. 1343–1344, nov. 2015.

PÓNYAI, G. et al. para-Phenylenediamine Hypersensitivity: A Report from Budapest, Hungary, 2007-2014. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 27, n. 5, p. 303–307, out. 2016.

POSADAS, S. J; PICHLER, W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions? New concepts. **Clinical & Experimental Allergy**, 37(7), 989–999, 2007.

RITO, P. N. **O estudo da notificação à vigilância sanitária dos eventos adversos causados por produtos cosméticos**. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2013.

ROBERTS, D. W. Methylisothiazolinone is categorised as a strong sensitiser in the Murine Local Lymph Node Assay. **Contact Dermatitis**, v. 69, n. 5, p. 261–262, nov. 2013.

ROBINSON, M. K. et al. The importance of exposure estimation in the assessment of skin sensitization risk. **Contact Dermatitis**, v. 42, n. 5, p. 251–259, maio 2000.

ROCHA, V. B. et al. Program for Contact Allergen Research (PPAC) - a new tool for dermatologists. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 91, n. 3, p. 390–392, jun. 2016.

RODRÍGUEZ, E. et al. Causal agents of photoallergic contact dermatitis diagnosed in the national institute of dermatology of Colombia. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 22, n. 4, p. 189–192, ago. 2006.

ROSS-HANSEN, K. et al. The role of glutathione S-transferase and claudin-1 gene polymorphisms in contact sensitization: a cross-sectional study. **The British Journal of Dermatology**, v. 168, n. 4, p. 762–770, abr. 2013.

ROUQUAYROL, M. Z.; SILVA, M. G. C. DA. **Rouquayrol epidemiologia & saúde**. 7^a ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.

SALMAN, A.; DEMIR, G.; APTI, O. “Slime”: A trending cause of isothiazolinone contact allergy in children. **Contact Dermatitis**, 6 fev. 2019.

SANTOS, MA. M. DE A. **Sistema de Notificação de Vigilância Sanitária - NOTIVISA**. In: V SEMINÁRIO DE ATUALIZAÇÃO EM INDÚSTRIA COSMÉTICA. Curitiba, 21 jun. 2013. Disponível em: <https://crf-pr.org.br/uploads/noticia/13610/Sistema_de_Notificacao_de_Vigilancia_Sanitria__NOTIVISA.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2018

SAUTEBIN, L. A cosmetovigilance survey in Europe. **Pharmacological Research**, v. 55, n. 5, p. 455–460, maio 2007.

SCCNFP. **The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP). Opinion Concerning Methylisothiazolinone (COLIPA No. P94), Adopted on 18 March 2003, SCCNFP/0625/02.**, 2003. Disponível em:

<https://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out_201.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2018

SCCNFP. **The Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products Intended for Consumers (SCCNFP). Opinion Concerning Methylisothiazolinone (COLIPA No. P94), Adopted on 23 April 2004, SCCNFP/0805/04.**, 2004. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out270_en.pdf>. Acesso em: 1 dez. 2018.

SCCS. **Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation**, 2010. Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_224.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2018

SCHAUDER, S.; IPPEN, H. Contact and photocontact sensitivity to sunscreens. Review of a 15-year experience and of the literature. **Contact Dermatitis**, v. 37, n. 5, p. 221–232, nov. 1997.

SCHEMAN, A.; SEVERSON, D. American Contact Dermatitis Society Contact Allergy Management Program: An Epidemiologic Tool to Quantify Ingredient Usage. **Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug**, v. 27, n. 1, p. 11–13, fev. 2016.

SCHERRER, M. A. R. et al. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI). **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 89, n. 3, p. 527–527, jun. 2014.

SCHERRER, M. A. R.; ROCHA, V. B.; ANDRADE, A. R. C. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v. 90, n. 6, p. 912–914, dez. 2015.

SCHNUCH, A. et al. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. **The British Journal of Dermatology**, v. 164, n. 6, p. 1316–1325, jun. 2011.

SCHWENSEN, J. F.; BREGNBAK, D.; JOHANSEN, J. D. Recent trends in epidemiology, sensitization and legal requirements of selected relevant contact allergens. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 12, n. 3, p. 289–300, 2016.

SCHWENSEN, J. F.; THYSSEN, J. P. Contact Allergy to Preservatives—Is the European Commission a Commendable Risk Manager? **Cosmetics**, v. 3, n. 3, p. 29, set. 2016.

SECHI, A. et al. Airborne dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a water-based paint in Italy: Call for better regulations. **Contact Dermatitis**, v. 79, n. 1, p. 45–46, 24 mar. 2018.

SHANE, H. L.; LONG, C. M.; ANDERSON, S. E. Novel cutaneous mediators of chemical allergy. **Journal of Immunotoxicology**, p. 1–15, 1 mar. 2019.

SILVA, E. A.; BOSCO, M. R. M.; MOZER, É. Study of the frequency of allergens in cosmetics components in patients with suspected allergic contact dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 2, p. 263–268, abr. 2012.

SMETS, K. et al. B-cell lymphomatoid contact dermatitis caused by methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone. **European journal of dermatology: EJD**, v. 28, n. 1, p. 91–93, 01 2018.

SMULDERS, S. et al. Nano-TiO₂ modulates the dermal sensitization potency of dinitrochlorobenzene after topical exposure. **The British Journal of Dermatology**, v. 172, n. 2, p. 392–399, fev. 2015.

SPORTIELLO, L. et al. Notification of undesirable effects of cosmetics and toiletries. **Pharmacological Research**, v. 59, n. 2, p. 101–106, fev. 2009.

THYSSEN, J. P. et al. Temporal trends of preservative allergy in Denmark (1985-2008). **Contact Dermatitis**, v. 62, n. 2, p. 102–108, fev. 2010.

THYSSEN, J. P. et al. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. **Contact Dermatitis**, v. 68, n. 5, p. 273–276, maio 2013.

URWIN, R. et al. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining - but not gone. **Contact Dermatitis**, v. 76, n. 5, p. 301–302, maio 2017.

Uter W et al. European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): results with the European baseline series, 2013/14. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**,31(9):1516–25, 2017.

UTER, W. et al. Guidelines for the descriptive presentation and statistical analysis of contact allergy data. **Contact Dermatitis**, v. 51, n. 2, p. 47–56, ago. 2004.

UTER, W. et al. Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from a “waist reduction belt”. **Contact Dermatitis**, v. 66, n. 6, p. 347–348, jun. 2012.

UTER, W. et al. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. **Contact Dermatitis**, v. 69, n. 4, p. 231–238, out. 2013.

UTER, W. et al. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, 16 ago. 2019.

UTER, W. et al. Registries in Clinical Epidemiology: the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). **Methods of Information in Medicine**, v. 55, n. 2, p. 193–199, 2016.

VENNEGAARD M, BONEFELD C, HAGEDORN P, BANGSGAARD N, LOVENDORF M et al. Allergic contact dermatitis induces up-regulation of identical microRNAs in humans and mice. **Contact Dermatitis**. 67:298–305, 2012.

VIGAN, M.; CASTELAIN, F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use “in practice”. **European Journal of Dermatology**, n. 6, p. 643–649, 2014.

VILAPLANA, J.; ROMAGUERA, C. Contact dermatitis from tosylamide/formaldehyde resin with photosensitivity. **Contact Dermatitis**, v. 42, n. 5, p. 311–312, maio 2000.

WILKINSON, J. D. et al. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). **Contact Dermatitis**, v. 46, n. 4, p. 207–210, abr. 2002.

YAZAR, K. et al. Methylisothiazolinone in rinse-off products causes allergic contact dermatitis: a repeated open-application study. **The British Journal of Dermatology**, v. 173, n. 1, p. 115–122, jul. 2015.

ZARAGOZA-NINET, V. et al. Allergic contact dermatitis due to cosmetics: A clinical and epidemiological study in a tertiary hospital. **Actas Dermo-Sifiliograficas**, v. 107, n. 4, p. 329–336, maio 2016.

ZHANG, A. J. et al. Allergic contact dermatitis to slime: The epidemic of isothiazolinone allergy encompasses school glue. **Pediatric Dermatology**, v. 36, n. 1, p. e37–e38, jan. 2019.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Alergia ao Kathon CG/metilisotiazolinona: aspectos clínicos, sociodemográficos e ocupacionais de uma epidemia no Rio de Janeiro **Pesquisador:** ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO **Área Temática:**

Versão: 2

CAAE: 12783519.2.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.365.343

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 3.333.694, em 19/05/2019.

Trata-se de pesquisa vinculada ao doutoramento em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de

Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) da aluna Ana Luiza Castro

Fernandes Villarinho, orientada pela Profa Liliane Reis Teixeira. Este passou pela qualificação em 29/03/2019.

Segundo o resumo, a autora discorre sobre o papel dos produtos preservativos que são "substâncias adicionadas aos cosméticos com o objetivo de inibir o crescimento de microrganismos, aumentando a vida útil do produto e reduzindo o risco de infecções" e que estes antes de serem liberados para a adição nos cosméticos passam por "testes toxicológicos que avaliam entre outros, o risco de reações alérgicas" e que tem ocorrido "aumento epidêmico da taxa de sensibilização ao preservativo metilisotiazolinona". A autora menciona também que embora "este conservante seja encontrado também em produtos de uso industrial e de limpeza, sabe-se que a epidemia atual está associada à sua aplicação em cosméticos, seja de forma isolada ou em associação com a metilcloroisotiazolinona, quando recebe o nome de Kathon CG".

O trabalho trata-se de um estudo seccional para avaliar "o perfil de sensibilização ao Kathon CG e metilisotiazolinona. Será realizada análise da legislação referente aos cosméticos no Brasil e os instrumentos de cosmetovigilância responsáveis pela detecção precoce e contenção deste tipo de epidemia. Aspectos ocupacionais associados a sensibilização a metilisotiazolinona e o impacto na Saúde do Trabalhador serão avaliados, considerando a presença do conservante em tintas, produtos de limpeza e de higiene pessoal. A tese será desenvolvida em formato de artigos".

Sua hipótese refere-se a existência de uma epidemia de sensibilização ao preservativo metilisotiazolinona/Kathon CG no Brasil relacionada principalmente a presença desta substância em cosméticos.

A metodologia proposta prevê um estudo observacional descritivo seccional, baseado em informações secundárias coletadas nos prontuários dos pacientes. Será realizado em um ambulatório de dermatoses alérgicas e em um ambulatório de dermatologia relacionada ao trabalho no Rio de Janeiro. O primeiro localiza-se no Serviço de Dermatologia do Hospital da Gamboa, uma unidade filantrópica, que recebe pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) e particulares. Já o segundo é o ambulatório de Dermatoses Relacionadas ao Trabalho do Cesteh/Ensp/Fiocruz que recebe pacientes do SUS para investigação de doenças de pele quanto aonexo ocupacional. Como critério de inclusão: independentemente da idade, todos os pacientes que tenham sido submetidos ao teste de contato para investigação de dermatoses alérgicas no período de 2013 a 2017 e Critério de Exclusão serão aqueles casos que não completaram o teste de contato ou não compareceram às consultas para o término da investigação serão excluídos.

O trabalho prevê dispensa de TCLE e que "os dados produzidos serão a nível de grupo, não permitindo a identificação dos participantes. Também destaca que "a partir da revisão de prontuários serão coletadas informações sociodemográficas (idade, cor, escolaridade, sexo, profissão), clínicas (história de atopia pessoal ou dermatite atópica, uso de medicações, suspeita prévia de alergia a cosméticos ou ao Kathon CG, tempo de evolução dos sintomas, localização das lesões, diagnóstico (s) finais), relacionadas ao teste de contato (data, resultado e relevância clínica; cosméticos in natura testados, síndrome da pele excitada), específicas associadas aos sensibilizados a MI/Kathon CG (relato do uso de cosméticos ou produtos de limpeza contendo MI/Kathon CG; presença de fotossensibilidade ou padrão de aerodispersoide; realização de fototeste com MI/Kathon CG e resultado; fotorreatores crônicos), além de aspectos ocupacionais (uso e tipo de EPI, afastamento do trabalho (média de dias), readaptação profissional, persistência de lesões nas mãos, exposição a tintas e relação com quadro clínico)."

Tem informação de financiamento próprio, com orçamento previsto de R\$300,00.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo a autora:

"Objetivo Geral

Descrever aspectos clínicos e epidemiológicos da epidemia de sensibilização a MI/Kathon CG em ambulatórios de dermatologia geral e relacionada ao trabalho no Rio de Janeiro." Objetivos específicos

- Revisar a legislação brasileira referente a regulamentação dos cosméticos;
- Citar a legislação nacional e internacional acerca do uso da metilisotiazolinona e Kathon CG em cosméticos;
- Relatar as ações disponíveis no Brasil no campo de cosmetovigilância;
- Citar os tipos de reações a cosméticos que motivaram a investigação com o teste de contato;
- Relatar o perfil de sensibilização aos alérgenos relacionados a cosméticos nos testes realizados com abateria padrão e de cosméticos brasileiras;
- Sugerir possíveis modificações nas baterias padrão e de cosméticos brasileiras;
- Analisar o impacto da sensibilização ao Kathon CG/MI no diagnóstico de DCA a cosméticos nos Serviços participantes;
- Descrever o perfil de sensibilidade a MI entre os pacientes alérgicos ao Kathon CG;
- Relatar o perfil sociodemográfico dos pacientes acometidos pela DCA ao Kathon CG/MI;
- Avaliar possíveis co-sensibilizantes associados à alergia ao Kathon CG/MI;
- Listar possíveis fontes de exposição ao Kathon CG/MI no ambiente doméstico e ocupacional dos pacientes sensibilizados;
- Pesquisar reação de fotossensibilidade ao Kathon CG e à MI, descrevendo possíveis fatores associados;- Citar as profissões mais acometidas pela dermatite de contato alérgica a MI/Kathon CG com nexos ocupacionais na população estudada;
- Descrever os equipamentos e medidas de proteção para minimizar o risco de sensibilização dos trabalhadores a este preservativo;
- Analisar fichas de informações de produtos químicos (FISPQ) de diferentes marcas de tintas presentes no mercado nacional quanto a presença de MI;
- Avaliar a ocorrência de afastamento do trabalho e readaptação profissional entre os casos de DCA a MI/Kathon CG com nexos ocupacionais."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a autora:

"Riscos:

- Risco de sensibilização às substâncias testadas durante a realização do teste de contato. No entanto, ressalta-se que a concentração dos produtos presentes no teste é calculada de modo a diminuir a chance da indução de alergia durante o procedimento.
- Risco de identificação do paciente - no projeto serão coletadas informações em prontuários. Visando a

manutenção da confidencialidade, serão atribuídos números aos participantes para que sejam incluídos no banco de dados. Reforça-se que o instrumento de coleta das informações não conterá o nome ou prontuário do participante.

Benefícios:

- Produção de dados que poderão embasar a revisão dos limites tolerados no Brasil e no MERCOSUL do preservativo metilisotiazolinona em cosméticos. - Redução dos casos de dermatite de contato ao conservante metilisotiazolinona- Fornecer subsídios para a revisão da composição da bateria padrão brasileira de teste de contato- Melhorar as ações de cosmetovigilância no Brasil"

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética e as pendências emitidas no parecer anterior foram atendidas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na apresentação inicial foram apresentados e aprovados os seguintes documentos, postados na Plataforma Brasil:

- Formulário da Plataforma Brasil analisado para esta versão está nomeado PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1325500.pdf, com data de 29/04/2019;

Foram também apresentados os seguintes documentos na Plataforma Brasil:

- Folha de Rosto gerada pela Plataforma Brasil assinada pelo pesquisador responsável;
- Projeto de Pesquisa na íntegra, nomeado Projeto_Ana_Luiza_Villarinho_modificado.docx, postado em 22/05/2019;
- Formulário de Encaminhamento nomeado Form_encaminhamento_Ana_Villarinho.pdf, postado em 29/04/2019;

- Cronograma, nomeado Cronograma_modificado.docx, postado em 22/05/2019;
- Termo de anuência da instituição coparticipante do chefe do serviço de dermatologia do Hospital da Gamboa, adequado, nomeado Anuencia_hospital_da_Gamboa.pdf, postado em 05/04/2019;
- Termo de anuência da instituição coparticipante CESTEJ, adequado, nomeado Anuencia_CESTEJ.pdf, postado em 05/04/2019;
- TCUD assinado pelo pesquisador responsável, nomeado TCUD_Ana_Villarinho_modificado.pdf, postado em 22/05/2019;

Para elaboração deste parecer, foi analisado o Formulário da Plataforma Brasil nomeado PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1325500.pdf, postado em 27/05/2019 ;

Para responder às pendências do parecer anterior, o pesquisador anexou os seguintes documentos à Plataforma Brasil:

- Formulário de resposta às pendências, nomeado Form_resp_pend_parecer_3333694.pdf, postado em 27/05/2019.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Para elaboração deste parecer, as pendências emitidas no parecer consubstanciado número 3.333.694, de 19/05/2019, foram analisadas conforme abaixo:

1. Item de pendência: Quanto aos riscos, a pesquisadora refere apenas àqueles inerente ao contato com a substância. No entanto, a presente pesquisa envolve dados secundários, e não testagem direta com a substância. Assim, a pesquisadora deve considerar e mitigar os riscos inerentes à pesquisa com dados clínicos secundários, como extravio de informações, e meios de proteger esses dados

Resposta da pendência 1: O banco de dados será gerado diretamente a partir dos prontuários, não sendo geradas fichas de papel, o que reduz o risco de extravio de informações. O banco de dados será acessado e analisado apenas pelos pesquisadores. Os pacientes receberão um número de identificação e este será adicionado ao banco, que não conterà informações como nome e prontuário.

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO:

***CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.

CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA

PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES

CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS,

ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A DIVULGAÇÃO DO RESULTADO DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.***

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1* Em atendimento a Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar ao CEP RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL. Os relatórios compreendem meio de acompanhamento pelos CEP, assim como outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa. O relatório deve ser enviado pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". Os modelos de relatórios (parciais e final) que devem ser utilizados encontram-se disponíveis na homepage do CEP/ENSP (www.ensp.fiocruz.br/etica).

2* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a/s modificação/ões.

3* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

4* O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FolhadeRostoAnaLuizaCastroVillarinho.pdf	03/06/2019 16:44:21	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1325500.pdf	27/05/2019 12:16:32		Aceito
Outros	Form_resp_pend_parecer_3333694.pdf	27/05/2019 12:15:49	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCUD_Ana_Villarinho_modificado.pdf	22/05/2019 12:16:39	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO	Aceito

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Ana_Luiza_Villarinho_modifi cad o.docx	22/05/2019 12:16:25	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO
Cronograma	Cronograma_modificado.docx	22/05/2019 12:16:06	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO
Outros	Form_encaminhamento_Ana_Villarinh o. pdf	29/04/2019 12:17:14	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_hospital_da_Gamboa.pdf	05/04/2019 11:46:56	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_CESTEHE.pdf	05/04/2019 11:46:41	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	05/04/2019 11:46:22	ANA LUIZA CASTRO FERNANDES VILLARINHO

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 03 de Junho de 2019

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador(a))