

SÉRGIO LAZZARINI

DERMATITE DE CONTATO POR SENSIBILIZAÇÃO AOS CORTICOSTERÓIDES,
SEUS PRESERVATIVOS E VEÍCULOS.

Tese de Doutorado
Disciplina de Imuno-
logia Clínica e Aler-
gia do Departamento
de Clínica Médica da
Faculdade de Ciên-
cias Médicas da -
U N I C A M P .

Campinas - São Paulo
1976

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

O autor quer também externar especial agradecimento ao Dr. Luiz Henrique Camargo Paschoal, Professor Titular da Cadeira de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC pela sua valiosa colaboração como orientador da sua Tese de Doutorado, responsável direto pelo objetivo alcançado.

O autor deseja ainda expressar sua gratidão à Dra. Elcy Pacheco Ribeiro e ao Dr. Evandro A. Rivitti pela revisão do texto.

Formula ainda agradecimento sincero aos colegas do Ambulatório de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Drs. Maria Elizabeth Nanni, Dolores Figueirola Nacarato, Maria Antonieta Freitas Bueno, Maria Sueli Rocha, Tatiana Ormsby Camargo, Lucia Edwiges Narbot Ermetice, Mário Carbonari, Antonio Francisco Bastos, Rui Palagi e Silvio Paz Landin, que não mediram esforços no encaminhamento dos doentes indispensáveis para o trabalho.

Aos Drs. Luiz Sebastião Prigenzi, Celso Paulino e Irene Gyöngyvér Heidemarie Lorand pelo estímulo e espírito de coleguismo que sempre demonstraram para com o autor, na execução deste trabalho, seu mais sincero agradecimento.

O autor quer também agradecer a outros, que direta ou indiretamente justificaram sua participação nesta tese. Ao Dr. Aquiles Eugénico Piedrabuena, Professor Assistente Doutor do Instituto de Biologia do Departamento de Genética Geral da UNICAMP, pela sua valiosa orientação prestada à parte estatística. Ao Dr. Antonio José Pedroso, Dermatologista lotado ao INPS, pelo encaminhamento de doentes para serem testados. À Srta. Vilma Próide, pelos gráficos, Sra. Marisabel Rodrigues - Amaral pela revisão bibliográfica, Sra. Maria José Ottoni Bueno da Silva responsável pelas tabelas e serviço datilográfico.

O autor deseja deixar impressa sua gratidão às seguintes Indústrias Químicas responsáveis pelo fornecimento dos sais básicos, constituintes da sua bateria:

a) Ciba-Geigy Química S/A - hidrocortisona pura; b) Pfizer Química Ltda. - acetato de hidrocortisona; c) Lederle Cyanamid - Química do Brasil Ltda. - acetato de triamcinolona; d) Eli Lilly do Brasil Ltda. - fluorandenolida; e) Glaxo do Brasil S/A. 17-valerato de betametasona; f) Merck Sharp & Dohme Indústria - Química e Farmacêutica Ltda. - 21-fosfato de dexametasona; g) Upjohn Produtos Farmacêuticos Ltda.- metilparabeno e propilparabeno; h) Squibb Indústria Química S/A. - gramicidina; i) Dro gaderma Ltda - etilenodiamina; j) Farmácia da Santa Casa de Misericórdia de Campinas - lanolina pura e propilenoglicol.

Finalmente, aos doentes e indivíduos do grupo controle que vivem e sofrem no anonimato deve o autor seu eterno agradecimento.

Í N D I C E

	Páginas
Introdução	
CAPÍTULO I	
Revisão Bibliográfica	1
CAPÍTULO II	
Objetivo	5
CAPÍTULO III	
Casuística e Método de Estudo	6
I. 1 - Casuística	6
I. 2 - Método de Estudo	7
CAPÍTULO IV	
Resultados	11
CAPÍTULO V	
Discussão	23
CAPÍTULO VI	
Conclusões	43
Referências Bibliográficas	45

CAPÍTULO I

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ZONDEK e BROMBERG (1945) descreveram, em trabalho bem documentado, casos de alergia,* em mulheres, manifestando-se sob a forma de asma brônquica, urticária crônica, edema angioneurótico, enxaqueca, certas formas de eczema,** prurido vulvar, náuseas, vômitos, diarreia; chamavam a atenção para o fato de que algumas manifestações alérgicas surgiam de forma bem severa. Quadros como asma, edema angioneurótico, urticária, enxaqueca, principalmente, tinham sintomatologia mais intensa durante a fase pré-menstrual, onde a produção dos hormônios dos folículos e corpo lúteo alcança níveis máximos. Estes quadros eram causados por vários hormônios endócrinos e produtos do seu metabolismo; estes autores deram a estas manifestações o nome de "Alergia Endócrina".

Entre os alérgenos esteróides, dois grupos foram bem destacados: a) hormônios das glândulas sexuais e seus metabólitos; b) hormônios das glândulas adrenais, incluindo o acetato de desoxicorticosterona, produto sintético, com efeitos similares ao hormônio da cortex das supra-renais.

BERGER (1954) relatou um caso de estomatite grave, que surgia de forma cíclica nos períodos menstruais, causada pela progesterona endógena.

LIEBERMAN et al. (1959) comprovaram que alguns esteróides acoplados a proteínas podem produzir, em cobaias, anticorpos com especificidade aos esteróides, que fun -

* Vamos considerar os termos alergia e hipersensibilidade como sinônimos.

** Os termos eczema e dermatite serão utilizados indistintamente.

cionariam como haptenos.

Outros autores como HOLLANDER (1953), KENDALL (1958) e COMAISH (1969) fizeram publicações descrevendo efeitos colaterais de ordem alérgica, ao uso de hidrocortisona pura e na forma de hemisuccinato, prednisolona em acetato ou sulfato, injetável, para uso periarticular e intrarticular; reações foram também verificadas com o uso de prednisona via oral. As reações se manifestaram na forma de broncoespasmo, urticária, erupções cutâneas generalizadas, inclusive petéquias.

KING (1960), O'GARRA (1962) e MENDELSON et al. (1973) publicaram trabalhos a respeito de reações intensas, do tipo anafilático imediato, ou anafilactóide, com comprovação clínica, após reexposição, ficando em um dos casos, bem definidas a hidrocortisona e metilprednisolona, nas formas puras, como responsáveis diretas. As reações foram graves, com risco de vida, e traduzidas por broncoespasmo, edema angioneurótico e edema de glote com asfixia, erupções cutâneas generalizadas, urticária generalizada, petéquias, hematêmese e melena.

KOOIJ (1959), DORN (1959) e SONNICHSEN (1962) descreveram vários casos de dermatite de contato por sensibilização ao uso de preparados comerciais à base de hidrocortisona pura, de succinato e acetato.

VERMEULEN et al. (1963) descreveram alguns casos de eczema de contato por sensibilização com um preparado comercial à base de 6-alpha-clorprednisolona.

BANDMANN et al. (1966) e WULF (1967) publicam casos de dermatite de contato por sensibilização à triamcinolona, na forma pura e de acetato.

COSKEY (1967) publica um caso de dermatite de contato por sensibilização à metilprednisolona.

WILKINSON et al. (1957) descrevem um caso de eczema de contato por sensibilização a um creme de hidrocorti-

sona, onde os testes epicutâneos foram positivos ao acetato e succinato de hidrocortisona, bem como a outros 13 esteróides pertencentes aos grupos 11 beta hidroxí e 21 hidroxí.

BONU e ZIMA (1967) relatam dois casos de eczema de contato por sensibilização à hidrocortisona, em creme e colírio, associada à neomicina, onde os testes epicutâneos revelaram sensibilização à hidrocortisona, prednisolona, 6-metilprednisolona, fluocinolona acetona e fluoperolona acetato, tipo sensibilização de grupo.

SAMS e SMITH jr. (1957) descrevem um caso de sensibilização aos componentes que foram as bases dos cremes e pomadas de corticosteróide.

CHURCH (1960) descreve cinco casos de dermatite de contato, de ordem alérgica, a um precursor usado na catálise do acetato de hidrocortisona, durante o processo de fabricação, e que pode permanecer no produto final, na percentagem de 1,0%.

ALANI e ALANI (1972) foram os primeiros autores a publicar um trabalho completo, relacionando o eczema de contato por sensibilização aos corticosteróides.

SCHORR (1968) foi um dos primeiros autores a publicar casos de dermatite de contato por sensibilização aos "parabenos", que são usados como preservativos na grande maioria dos corticosteróides tópicos, sistêmicos, preparados cosméticos, e outros produtos.

ANDERSON (1976) discute extensamente sobre as propriedades sensibilizantes da neomicina.

BIELICKÝ e NOVÁK (1969) publicaram trabalho a respeito das dermatites de contato por sensibilização aos derivados da quinoleína, inclusive iodocloroxiquinoleína.

PASCHOAL e MIRANDA, (1972) no nosso meio, publicam trabalho inédito a respeito de três pacientes que tiveram dermatite de contato pela etilenodiamina, com fotossensi

bilização .

BREIT e BANDMANN (1973) publicam a respeito do índice de sensibilização à lanolina.

ERIKSEN (1975) estuda as propriedades sensibilizantes da etilenodiamina e do ácido edético (EDTA), que é o ácido etilenodinitrilo tetracético.

FISHER et al. (1971) publicam trabalho referente a eczema de contato por sensibilização aos componentes dos veículos de medicamentos, onde incluem também o propilenoglicol como sensibilizante.

O autor STOLTZE (1966) é o único que faz referência à gramicidina, quando usa uma bateria padronizada, incluindo este antibiótico a 5% em vaselina.

CAPÍTULO II

OBJETIVO

Nos doentes de eczema de estase, com ou - sem úlcera, de etiologia varicosa, bem como outras formas de dermatite crônica de contato observamos e sentimos o caráter rebelde, em fase quase sempre aguda ou sub-aguda, por meses a anos seguidos.

Revendo toda a bibliografia anterior e baseando-nos principalmente no trabalho de ALANI e ALANI (1972), levantamos a hipótese de que estes pacientes estivessem mantendo um quadro de sensibilização por contato, com a perpetuação do quadro eczematoso, devido ao uso constante de várias formas de medicação tópica, usada diariamente, principalmente à base de corticosteróides.

Neste trabalho procuramos demonstrar, através de testes epicutâneos, a presença de sensibilização por contato, aos vários corticosteróides usados no nosso meio, por via tópica, na forma de cremes, pomadas, loções, colírios, gotas nasais e auriculares, supositórios, bem como seus preservativos, antibióticos, bactericidas, fungicidas e veículos.

CAPÍTULO III

CASUÍSTICA E MÉTODO DE ESTUDO

I.1 - Casuística.

I.2 - Método de Estudo.

I.1 - Casuística:

Os indivíduos em estudo se compõem de dois grandes grupos, englobando 67 doentes:

GRUPO A - 47 com eczema e/ou úlcera de estase; 20 com quadro de eczema crônico de contato.

GRUPO B - 67 indivíduos sadios como grupo controle.

GRUPO A - Doentes com eczema (de estase com ou sem úlcera) e doentes com eczema crônico de contato.

Os doentes deste grupo foram submetidos a exame clínico e anamnese, para comprovação do diagnóstico inicial.

Foram encaminhados, na sua maioria, pela disciplina de Dermatologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, alguns de nossa clínica particular e outros do ambulatório de Dermatologia do INPS.

O grupo era composto por 48 mulheres e 19 homens, cujas idades variavam desde 19 anos até 80 anos. O tempo de evolução das doenças variou de um mínimo de seis meses até um máximo de 30 anos.

GRUPO B - Indivíduos sadios.

Os componentes deste grupo de 67 indivíduos sadios foram assim considerados após exame clínico e anamnese, com a finalidade de afastar a possibilidade de sensibilização prévia, local ou sistêmica, a qualquer droga, inclusive ao esparadrapo.

Eram indivíduos da mesma raça e sexo, e dentro do possível, de idade aproximadamente igual.

Tivemos o cuidado de não incluir no grupo controle, indivíduos que estivessem sob a ação de corticosteróides por via sistêmica, o que poderia, eventualmente, interferir no resultado da leitura e interpretação dos testes epicutâneos.

I.2 - Método de Estudo.

Durante 16 meses foram feitos testes epicutâneos nos dois grupos anteriormente apresentados.

Em todos os indivíduos de ambos os grupos foram feitos 15 testes epicutâneos com bateria padronizada, compreendendo sais puros de vários corticosteróides, preservativos, antibióticos, fungicidas e veículos. Estas substâncias foram obtidas diretamente do setor de produção dos grupos farmacêuticos mais conceituados, responsáveis pela grande maioria dos corticosteróides, existentes no mercado.

Seguem discriminadamente os 15 componentes da bateria, com suas formas, concentração e veículos.

<u>Componentes</u>	<u>Concentração</u>	<u>Veículos</u>
1-Hidrocortisona pura	25%	em vas. *
2-Acetato de Hidrocortisona	25%	em vas.
3-Acetato de Triamcinolona	2,5%	em vas.
4-Fluorandrenolina	1.25%	em vas.
5-17-Valerato de Betametasona.....	2,5%	em vas.
6-21-Fosfato de Dexametasona	0,5%	em vas.
7-Sulfato de Neomicina	20%	em sol.aq.**
8-Iodocloroxiquinoleina	5%	em vas.
9-Metilparabeno	5%	em vas.
10-Propilparabeno	5%	em vas.
11-Etilenodiamina	1%	em vas.
12-Gramicidina A(25 x mais concentrada)	0,625%	em sol.alc.***
13-Gramicidina B(10 x mais concentrada)	0,250%	em sol.alc.
14-Lanolina		
15-Propilenoglicol	10%	em sol.aq.

* vaselina pura - ** solução aquosa - *** solução alcoólica.

A concentração usada para os diversos sais de corticosteróides é baseada no trabalho de ALANI e ALANI - (1972) que acharam a concentração de 25% para a hidrocortisona pura e na forma de acetato, a ideal para se obter teste positivo, nos doentes sensibilizados; esta concentração é 25 vezes maior que a usada normalmente nos produtos farmacêuticos à base destes corticosteróides. Baseando-nos nestes dados, seguimos o mesmo critério para a concentração dos outros sais de corticosteróides, pois não há nada a respeito na literatura consultada.

Em se tratando de grupo de doentes, os testes epicutâneos foram feitos fora da fase aguda da dermatite ,

a fim de não ser prejudicada a interpretação da leitura dos mesmos, pois, além da possibilidade da exacerbação do quadro, podem-se obter falsos testes positivos.

Para a fixação dos testes foram usados quadriláteros de esparadrapo comum (marca Leukoplast, fabricado pela Cremer S/A), de 2,5 x 2,5 cm. tendo-se aplicado, na parte central, pequeno quadrilátero de plástico, de 1,0 x 1,0 cm.; sobre este é colocado um pedaço quadrado de gaze comum, espessa, onde se põe a substância a ser testada.

Para os doentes com estória progressiva de sensibilização ao esparadrapo comum foi usado esparadrapo especial, hipoalergênico (Dermicel, fabricado pela Johnson & Johnson S/A).

Os esparadrapos, com os respectivos componentes da bateria, eram fixados na região escapular, ou face látero-externa do braço, em três colunas de cinco elementos cada, colocados no sentido vertical e da esquerda para a direita, para padronização da leitura posterior. Sobre esses quadriláteros se colocavam tiras de esparadrapo, no sentido vertical e horizontal, para que os doentes pudessem executar seus movimentos, livremente, sem a possibilidade de se deslocarem os testes; os doentes e os indivíduos do grupo controle eram orientados para que não molhassem a região durante o banho. A retirada e leitura dos testes epicutâneos era feita após 48 horas; depois de retirados os esparadrapos com o auxílio de benzina, os locais dos testes eram marcados com lapis dermográfico; aguardava-se cerca de 20 minutos, para que desaparecesse a irritação local provocada pelo esparadrapo, e procedia-se à leitura e interpretação dos testes, examinando-se as regiões com o auxílio de pequena lupa. Nos testes com positividade duvidosa (apenas eritema), marcava-se o local, delimitando-o com pequenas tiras de esparadrapo, e procedia-se a novo exame, após 24 a 48 horas.

As reações positivas foram classificadas de acordo com sua intensidade, de uma a quatro cruces (+ a ++++).

Assim:

- = Sem reação.
- + = Eritema.
- ++ = Eritema e edema.
- +++ = Eritema, edema e vesículas.
- ++++ = Eritema, edema intensos, com formação de flictena (que é consequente à união das vesículas).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Nos 47 doentes com quadro de eczema e/ou úlcera de estase testados, encontramos positividade para um ou mais componentes da bateria, em 22 casos (46,8%). Na Tabela I encontram-se os resultados obtidos nestes 22 casos. Os alérgenos mais freqüentes foram: a) iodocloroxiquinoleina, 59,1%, b) neomicina, 50,0%, c) etilenodiamina, 50,0%; d) metilparabeno, 40,9%; e) propilparabeno, 40,9%; f) lanolina, 31,8%; g) propilenoglicol, 22,7%.

Na Tabela II, encontra-se a incidência de positividade para cada componente da bateria nos 22 doentes com testes positivos, no total dos 47 doentes testados, e comparados com os resultados obtidos nos indivíduos do grupo controle. Nestes houve apenas um caso com teste positivo à iodocloroxiquinoleina.

Nos 20 doentes com eczema de contato crônico, nove mostraram positividade a um ou mais componentes da bateria (45,0%). Na Tabela III encontram-se os resultados obtidos nestes nove doentes. Os alérgenos mais freqüentes foram: a) iodocloroxiquinoleina 33,3%; b) neomicina, 33,3%; c) etilenodiamina, 33,3%; d) lanolina, 11,1%; e) propilenoglicol, 11,1%; f) betametasona, 11,1%; g) hidrocortisona pura e acetato, 11,1%.

Na Tabela IV encontra-se a incidência de positividade para cada componente da bateria, nos nove doentes com testes positivos, bem como, no total dos 20 doentes testados, e comparados com os resultados obtidos nos indivíduos do grupo controle. Nestes verificamos apenas dois indivíduos com testes positivos, um à etilenodiamina, outro ao propilenoglicol.

Na Tabela V foram somados os 22 doentes com testes positivos, portadores de eczema e/ou úlcera de estase, aos nove doentes, com testes positivos, com quadro de eczema de contato crônico, encontrando-se a incidência de positividade a cada componente da bateria, bem como, no total dos 67 doentes testados (46,3%); estes resultados foram comparados com os 67 indivíduos do grupo controle, onde se encontrou três indivíduos com testes positivos: um à iodocloroxiquinoleina, outro à etilenodiamina, e o terceiro ao propilenoglicol. Segue também a relação dos alérgenos mais frequentes encontrados no total dos doentes testados: a) iodocloroxiquinoleina, 23,9%; b) neomicina, 20,9%; c) etilenodiamina, 20,9%; d) metilparabeno, 13,4% e) propilparabeno, 13,4%; f) lanolina pura, 11,9%; g) propilenoglicol 9,0%.

Na Tabela VI encontra-se a faixa etária em que há maior incidência de testes epicutâneos positivos, no grupo dos 31 doentes que englobam aqueles com eczema e/ou úlcera de estase e eczema de contato crônico. A maior frequência está na idade aproximada de 49 anos.

Na Tabela VII mostra-se no grupo de 31 doentes com testes positivos, em que fase da evolução da dermatose se encontra o maior índice de testes positivos; os doentes foram divididos em quatro grupos, de zero a 35 anos; a primeira maior frequência, de 13 casos, incidiu no grupo de zero a cinco anos; a segunda maior frequência, de 12 casos, no grupo de cinco a 15 anos.

Segue junto à Tabela a representação gráfica.

Na Tabela VIII está representado estudo estatístico dos 25 doentes com testes positivos que estavam sob nosso controle (foram excluídos seis doentes desta Tabela; três porque não retornaram para controle clínico; nos outros três, como foram testados em fins de abril do corrente ano, não pude-

mos observar a evolução clínica). Os 20 doentes que se afastaram definitivamente do(s) sensibilizante(s), continuam sem sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização; os cinco doentes que voltaram a tomar contato com o(s) sensibilizante(s) continuam com sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização.

Aplicando o teste exato de Fisher encontramos uma probabilidade

$$p = 0,0434 \text{ ou } 4,34\% < 5\%.$$

Sendo esta probabilidade significativa ao nível de 5%, comprova-se a associação entre a ausência de sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização e o afastamento do(s) sensibilizante(s).

Na Tabela IX encontra-se nos 31 doentes com testes de contato positivos, o resultado da maior incidência - dos doentes com dois ou mais testes positivos (64,6%), em relação ao restante, com apenas um teste positivo (35,4%).

TABELA I - Testes epicutâneos positivos em doentes com eczema e/ou úlcera de estease.

Pacientes nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Hidrocortisona pura	+++	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+++
Hidrocortisona acetato	+++	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Triamcinolona acetato	+++	--	--	--	--	--	--	--	--	--	++
Fluorandrenolida	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
17-valiato de Betametasona	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
21-fosfato de Dexametasona	++	--	--	--	--	--	--	--	--	--	+++
Sulfato de Neomicina	--	--	--	+++	--	+++	+++	+++	--	--	+++
Iodocloroquinoleina	++	--	+++	+++	--	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Metilparabeno	+++	--	++	--	--	+++	--	+++	--	+++	+++
Propilparabeno	+++	--	+++	--	--	--	+++	++	--	+++	+++
Etilenodiamina	+++	--	--	--	+++	+++	+++	--	--	--	+++
Gramicidina A *	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Gramicidina B **	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Lanolina pura	--	++	--	--	--	--	++	--	--	++	--
Propilenoglicol	--	--	--	--	--	--	--	+++	--	--	+++

* Gramicidina A (25 x mais concentrada)

** Gramicidina B (10 x mais concentrada)

TABELA I - Testes epicutaneos positivos em doentes com eczema e/ou úlcera de estase.
(continuação)

Pacientes nº	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Porcentagem %
Hidrocortisona pura	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	9,1
Hidrocortisona acetato	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	4,5
Triamcinolona acetato	--	--	--	--	--	--	++	--	+++	--	--	18,2
Fluorandrenolida	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
17-valerato de Betametasona	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
21-fosfato de Dexametasona	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	9,1
Sulfato de Neomicina	--	++	+++	+++	--	+++	+++	--	--	--	+++	50,0
Todocloroxiquinolesina	--	+++	--	+++	++	--	+++	--	--	--	--	59,1
Metilparabeno	--	--	+++	--	--	--	--	--	+++	--	++	40,9
Propilparabeno	--	--	+++	--	--	--	--	--	++	--	+++	40,9
Etilenodiamina	--	+++	--	+++	--	++++	--	++	--	+++	+++	50,0
Gramicidina A *	--	++	--	--	--	--	--	--	--	--	++	9,1
Gramicidina B **	--	++	--	--	--	--	--	--	--	--	++	9,1
Lanolina pura	+++	--	--	++	--	--	++	--	--	--	++	31,8
Propilenoglicol	--	--	--	+++	--	--	--	++	+++	--	--	22,7

* Gramicidina A (25 x mais concentrada)

** Gramicidina B (10 x mais concentrada)

TABELA II - Estudo comparativo percentual entre os doentes com testes positivos, total dos doentes testados com eczema e/ou úlcera de estase, e grupo controle.

	POSITIVOS (em percentagem)	TOTAL (em percentagem)	GRUPO CONTROLE (em percentagem)
1 Hidrocortisona pura	9,1	4,3	0,0
2 Hidrocortisona acetato	4,5	2,1	0,0
3 Triamcinolona acetato	18,2	8,5	0,0
4 Fluorandrenolida	0,0	0,0	0,0
5 17-valerato de Betametasona	0,0	0,0	0,0
6 21-fosfato de Dexametasona	9,1	4,3	0,0
7 Sulfato de Neomicina	50,0	23,4	0,0
8 Iodocloroxiquinoleina	59,1	27,7	2,1
9 Metilparabeno	40,9	19,1	0,0
10 Propilparabeno	40,9	19,1	0,0
11 Etilenediamina	50,0	23,4	0,0
12 Gramicidina A *	9,1	4,3	0,0
13 Gramicidina B **	9,1	4,3	0,0
14 Lanolina pura	31,8	14,9	0,0
15 Propilenoglicol	22,7	10,6	0,0

* Gramicidina A (25 x mais concentrada)

** Gramicidina B (10 x mais concentrada)

TABELA III - Resultado dos testes epicutâneos positivos em doentes com eczema de contato crônico.

Pacientes nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Percentagem %
Hidrocortisona Pura	--	--	--	--	--	--	--	--	+++	11,1
Hidrocortisona acetato	--	--	--	--	--	--	--	--	++++	11,1
Triamcinolona acetato	---	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
Fluorandrenolida	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
17-valiato de Betametasona	++	---	--	--	--	--	--	--	--	11,1
21-fostato de Dexametasona	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
Sulfato de Neomicina	+++	--	++++	++	--	--	--	--	--	33,3
Iodocloroxiquinoleina	--	+++	--	--	+++	--	--	+++	--	33,3
Metilparabeno	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
Propilparabeno	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
Etilenodiamina	+++	---	++++	--	--	--	++++	--	--	33,3
Gramicidina A *	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
Gramicidina B **	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,0
Lanolina pura	--	--	--	--	--	++	--	--	--	11,1
Propilenoglicol	--	--	--	+++	--	--	--	--	--	11,1

* Gramicidina A (25 x mais concentrada)

** Gramicidina B (10 x mais concentrada)

TABELA IV - Estudo comparativo percentual entre os doentes com testes positivos, total dos doentes testados com eczema de contato crônico e grupo controle.

	D O E N T E S		
	POSITIVOS (em percentagem)	TOTAL (em percentagem)	GRUPO CONTROLE (em percentagem)
1 Hidrocortisona pura	11,1	5,0	0,0
2 Hidrocortisona acetato	11,1	5,0	0,0
3 Triamcinolona acetato	0,0	0,0	0,0
4 Fluorandrenolida	0,0	0,0	0,0
5 17-valerato de Betametasona	11,1	5,0	0,0
6 21-fosfato de Dexametasona	0,0	0,0	0,0
7 Sulfato de Neomicina	33,3	15,0	0,0
8 Iodocloroxiquinoleina	33,3	15,0	0,0
9 Metilparabeno	0,0	0,0	0,0
10 Propilparabeno	0,0	0,0	0,0
11 Etilenodiamina	33,3	15,0	5,0
12 Gramicidina A *	0,0	0,0	0,0
13 Gramicidina B **	0,0	0,0	0,0
14 Lanolina pura	11,1	5,0	0,0
15 Propilenoglicol	11,1	5,0	5,0

* Gramicidina A (25 x mais concentrada)

** Gramicidina B (10 x mais concentrada)

TABELA V - Estudo comparativo percentual entre o total dos doentes com testes positivos, o restante dos doentes testados, e grupo controle.

	D O E N T E S		
	POSITIVOS (em percentagem)	TOTAL (em percentagem)	GRUPO CONTROLE (em percentagem)
1 Hidrocortisona pura	9,7	4,5	0,0
2 Hidrocortisona acetato	6,5	3,0	0,0
3 Triamcinolona acetato	12,9	6,0	0,0
4 Fluorandrenolida	0,0	0,0	0,0
5 17-valerato de Betametasona	3,2	1,5	0,0
6 21-fosfato de Dexametasona	6,5	3,0	0,0
7 Sulfato de Neomicina	45,2	20,9	0,0
8 Todocloroxiquinoleina	51,6	23,9	1,5
9 Metilparabeno	29,0	13,4	0,0
10 Propilparabeno	29,0	13,4	0,0
11 Etilenodiamina	45,2	20,9	1,5
12 Gramicidina A *	6,5	3,0	0,0
13 Gramicidina B **	6,5	3,0	0,0
14 Lanolina pura	25,8	11,9	0,0
15 Propilenoglicol	19,4	9,0	1,5

* Gramicidina A (25 x mais concentrada)

** Gramicidina B (10 x mais concentrada)

TABELA VI - Relação entre a faixa etária e testes positivos .

Intervalo de classe em anos	freqüência
0 — 20	1
20 — 40	7
40 — 60	16
60 — 80	7
T O T A L	31

Média aritmética $X = 48,7$ anos ≈ 49 .

Moda $Mo = 50$ anos.

Mediana $Md = 49,4$ anos.

TABELA VII - Relação entre o tempo de evolução da dermatose e testes positivos, com representação gráfica.

Intervalo de classe em anos	freqüência
0 — 5	13
5 — 15	12
15 — 25	3
25 — 35	3
T O T A L	31

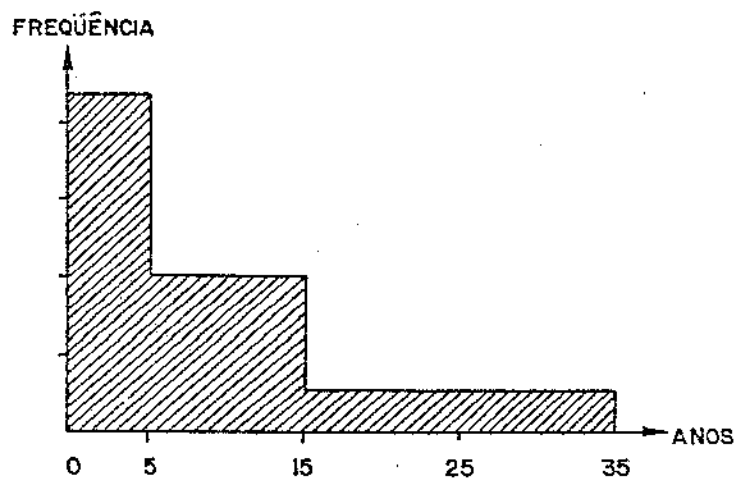


TABELA VIII - Estudo estatístico dos doentes que se afastaram definitivamente do(s) sensibilizante(s) versus doentes que voltaram a tomar contato com o(s) sensibilizante(s).

	Doentes que se afastaram definitivamente do(s) sensibilizante(s)	Doentes que voltaram a tomar contato com o(s) sensibilizante(s)	TOTAL
Sem sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização	20	0	20
Com sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização	2	3	5
T O T A L	22	3	25

Na Tabela VIII justificamos a diminuição da casuística, pois seis doentes escaparam ao nosso controle : três não retornaram por motivos ignorados; nos três restantes, não tivemos a oportunidade de observar a evolução após o afastamento do (s) sensibilizante (s), pois foram testados em fins de abril do corrente ano. Os outros cinco doentes continuam com sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização ; deste grupo, três doentes (nº 1,3 e 19 da Tabela I) estão mantendo a dermatite, comprovadamente porque voltaram a tomar contato com o (s) sensibilizante (s). Os dois doentes restantes (nº 2 e 5 da Tabela I) mantêm a dermatite por motivos ignorados.

Aplicando o teste exato de Fisher sob a hipótese de que o desaparecimento dos sinais e sintomas é independente do tratamento (afastamento do (s) sensibilizante (s)), encontramos uma probabilidade.

$$p = 0,0434 \text{ ou } 4,34\% < 5\%.$$

Sendo esta probabilidade significativa ao nível de 5%, rejeita-se a hipótese de independência, pelo que, fica comprovada a associação entre a ausência de sinais e sintomas de dermatite de contato por sensibilização e o afastamento do(s) sensibilizante (s).

TABELA IX - Relação dos 31 doentes que tiveram testes positivos a 1(um) ou mais componentes da bateria.

	Nº de doentes	Percentagem
Testes positivos a 1 (um) dos componentes da bateria	11	35,4
Testes positivos a 2 ou mais componentes da bateria. (polisensibilizados)	20	64,6
T O T A L	31	

CAPÍTULO V

DISCUSSÃO

Os testes epicutâneos ou testes de contato, foram utilizados inicialmente por JADASSOHN (1895) como recurso diagnóstico, nos casos suspeitos de dermatite de contato; posteriormente foram desenvolvidos por BLOCH e, finalmente, padronizados e popularizados por SULZBERGER e WISE.

O teste epicutâneo, quando bem indicado e interpretado, é um método de extraordinária exatidão científica.

É fundamental que se use a concentração adequada da substância a ser testada; caso contrário, podem-se obter falsos testes negativos, em doentes clinicamente sensibilizados.

WILKINSON (1970) denomina o potencial de sensibilização, ou seja, a capacidade relativa de uma determinada substância induzir sensibilização em um grupo de pessoas ou animais, de Índice Sensibilizante.

Estamos de acordo com BAER (1964) em que os sensibilizantes predominam e variam conforme o padrão social dos doentes, e tendem também a mudar com o decorrer dos anos. Assim, MARCUSSEN (1962) concluiu que entre 43.000 pacientes dinamarqueses examinados durante 20 anos, nos quais foi usada uma bateria padronizada de 23 testes epicutâneos, as reações positivas a um ou mais componentes mantiveram-se quase constantes. O mesmo autor MARCUSSEN (1960), anteriormente já havia demonstrado que algumas substâncias tornaram-se menos alergênicas, enquanto que outras passaram a ter maior índice de sensibilização. Assim, os mercuriais mostraram declínio; o índice de sen

sibilidade ao níquel e cromatos diminuiu durante a 2a. Grande Guerra, quando esses contatantes foram, na sua grande maioria, retirados do alcance do povo em geral, para serem utilizados - nos materiais bélicos; após a guerra voltaram a crescer na tabela dos sensibilizantes.

Os casos de dermatite de contato por medicamentos mostram balanço similar; há 20 anos, eczema de contato por sulfa era muito comum; atualmente apresenta declínio, mas está dando lugar à sensibilização pela neomicina.

O risco de sensibilização depende de alguns fatores de grande importância prática, como sejam:

1º - Susceptibilidade individual (fatores constitucionais, hereditários).

2º - Propriedade(s) sensibilizante(s) da(s) substância(s) usada(s): há substâncias com grande índice sensibilizante (alguns metais como níquel, cobalto; óleo-resinas; - sulfa; anti-histamínicos tópicos e outros); outras com pequeno índice sensibilizante.

3º - Maior ou menor grau de concentração da(s) substância(s) usada(s).

4º - Maior ou menor tempo de exposição ao sensibilizante.

5º - Maior ou menor grau de resistência da pele; fator de suma importância, pois, sabemos que quanto mais lesada a pele, maior o risco de sensibilização pelo aumento da absorção do alérgeno. Os curativos oclusivos também contribuem decisivamente para a sensibilização, pois, o calor favorece a absorção percutânea, principalmente através da maceração provocada pela sudorese local.

Esse 5º fator discutido é decisivo nas sensibilizações em doentes portadores de dermatite de estase, com ou sem úlcera.

Segundo HJORTH (1961) pacientes com sensibilização prévia ou atual a um alérgeno estão mais propensos a se sensibilizarem a outro alérgeno; nestes casos a capacidade de sensibilização aumenta significativamente, podendo surgir, posteriormente, sensibilização cruzada a alérgenos de grupo (substâncias com radicais químicos ou fórmulas estruturais afins).

HJORTH e TROLLE-LASSEN (1963) em 1.664 doentes testados no Instituto Finsen, em Copenhague, mostraram que, em aproximadamente 50% dos indivíduos com testes epicutâneos positivos, esta positividade se devia a agentes terapêuticos usados pelos mesmos, via tópica.

Os resultados do nosso trabalho são aproximadamente iguais aos dos autores acima citados; assim, nos 47 doentes com eczema de estase com ou sem úlcera (Tabela II), tivemos em 22 doentes, testes positivos a um ou mais componentes da bateria; a percentagem em relação aos doentes com testes negativos foi de 46,8%.

Nos outros 20 doentes testados (Tabela IV), com quadro de eczema crônico de contato, 9 doentes tiveram positividade a um ou mais componentes da bateria; a percentagem em relação aos doentes com testes negativos foi de 45,0%.

Estas altas percentagens de sensibilização também estão de acordo com os relatos de BANDMANN et al. (1972) que testaram 4.000 doentes com quadro de eczema de contato distribuídos em cinco hospitais europeus; usaram uma bateria de 20 testes epicutâneos, na qual incluíram alguns medicamentos usados por via tópica: neomicina, benzocaina, viofórmio, "parabenos", lanolina e sterosan; concluíram que 1/3 de todos os testes positivos foi de ordem medicamentosa e que 40% das mulheres com dermatite de estase estavam sensibilizadas por medicamentos usados por via tópica.

Outro autor STOLTZE (1966), usando bateria de 30 componentes, para testes epicutâneos da qual faziam parte várias medicações tópicas, encontrou em 47 doentes com quadro de eczema de estase, 51% de positividade a um ou vários elementos da bateria.

Vamos discutir, agora, os resultados das sensibilizações por contato aos componentes da bateria usada, cada um isoladamente:

a) Hidrocortisona pura e na forma de acetato:

Os casos relatados na bibliografia são poucos e isolados. O único trabalho bem documentado a respeito é o de ALANI e ALANI (1972), onde acrescentaram aos testes de rotina, realizados no Departamento de Dermatologia do Instituto Finsen, a mistura de hidrocortisona pura e na forma de acetato, a 15%, em vaselina; os doentes que tiveram testes positivos (23 doentes) a esta mistura, foram posteriormente testados com outros sais de corticosteróides, assim como aos preservativos e veículos dos preparados comerciais. Chamam a atenção para a incidência (0,3%) de sensibilidade aos corticosteróides nos doentes que foram testados com os testes epicutâneos. Não informaram o índice de sensibilização, em percentagem, aos vários sais de corticosteróides, preservativos, antibióticos, fungicidas e veículos dos preparados comerciais.

Nos 47 doentes testados (Tabela II), encontramos percentagem de positividade de 4,3% à hidrocortisona pura, e 2,1% na forma de acetato.

Nos outros 20 doentes testados (Tabela IV), a percentagem de positividade tanto à hidrocortisona pura, como a forma de acetato, foi de 5,0%.

Nos 47 doentes com quadro de eczema e/ou úlcera de estase, os nossos resultados são discordantes com os

de ALANI e ALANI (1972); os nossos índices de positividade são bem mais altos e significativos. Justificam-se, por ser este corticosteróide um dos primeiros a ser introduzido no mercado farmacêutico; é de baixo custo, ao alcance, portanto, do povo em geral, onde se incluem os doentes da nossa casuística. É usado no nosso meio de forma intempestiva, o que coincide com o conceito de BAER (1964), em que os sensibilizantes predominam e variam conforme o padrão social dos doentes.

Nos outros 20 doentes, com eczema crônico de contato, o alto índice de positividade é também justificado, pelas mesmas razões expostas acima, embora a etiopatogenia destes quadros crônicos de contato seja bem diversa da que se relaciona com eczema e/ou úlcera de estase.

b) Acetato de triamcinolona:

Da mesma forma que o corticosteróide anteriormente discutido, as referências bibliográficas são poucas, relatando apenas casos isolados de dermatite de contato, comprovados através de testes epicutâneos, à triamcinolona pura e na forma de acetato; entretanto, estes estudos não foram pormenorizados e padronizados. Apenas no trabalho de ALANI e ALANI (1972), encontraram-se no grupo dos 23 doentes que foram estudados separadamente, três casos de positividade ao acetato de triamcinolona.

Na nossa casuística, nos 47 doentes testados (Tabela II), o índice de positividade foi de 8,5%.

Nos outros 20 doentes testados (Tabela IV), o índice de positividade foi de 0,0%.

Nos 47 doentes portadores de eczema e/ou úlcera de estase, foi bastante alta a percentagem encontrada; é também um corticosteróide de baixo custo, introduzido no nosso meio há muito tempo e bem difundido entre a população em geral, e principalmente nos doentes que freqüentam os ambulatórios de

Dermatologia. Talvez não exista doente com eczema e úlcera de estase que não tenha feito uso deste corticosteróide; justifica-se, pois, sua alta percentagem de positividade.

Nos 20 doentes com eczema crônico de contato os resultados são totalmente discrepantes, pois sua positividade foi de 0,0%. Como dissemos anteriormente, nestes doentes com eczema crônico de contato, a etiopatogenia do quadro difere daquela relacionada ao eczema e/ou úlcera de estase; o traço em comum é o fato de usarem corticosteróides tópicos; mas as condições tróficas da pele são bem diversas nos dois tipos de dermatoses estudadas. Esta justificativa é também válida para as discussões posteriores relacionadas aos outros componentes da bateria.

c) Fluorandrenolida:

No levantamento bibliográfico há apenas um relato de BONU e ZIMA (1967), a respeito de uma doente sensibilizada, com testes comprovados, ao acetato de fluocinolona, e fluoperolona, entre outros corticosteróides; estes fluorocinados são do mesmo grupo da fluorandrenolida.

Na observação tanto nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase (Tabela II), como nos 20 doentes com quadro de eczema crônico de contato (Tabela IV), o índice de positividade foi de 0,0%.

Este corticosteróide foi o único dos componentes da bateria que deu testes negativos, nos 67 doentes da nossa casuística.

Provavelmente, este resultado se deve ao fato de que o mesmo, além de ser de alto custo, foi introduzido no nosso meio apenas recentemente.

d) 17-valerato de betametasona:

Na bibliografia toda, apenas no trabalho de

ALANI e ALANI (1972), há referência de que no grupo de 23 doentes testados, dois tiveram testes epicutâneos positivos à beta metasona; não informam o veículo usado e a percentagem do sal.

Os resultados obtidos nos 47 doentes testados (Tabela II) foram de 0,0%.

Nos 20 doentes com eczema crônico de contato (Tabela IV) o percentual de positividade foi de 5,0%.

Nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase, o índice de positividade foi de 0,0%; este resultado - pode ser justificado, por ser igualmente um dos corticosteróides de mais alto preço no mercado farmacêutico, o que limita seu emprego no grupo sócio-econômico dos doentes estudados.

Com relação aos 20 doentes com eczema crônico de contato, onde a positividade foi de 5,0%, este resultado está de acordo com o encontrado pelos autores acima citados.

e) 21-fosfato de dexametasona:

Na bibliografia há apenas dois trabalhos, de BONU e ZIMA (1967) e COSKEY (1967), onde os mesmos relatam testes epicutâneos nos seus doentes, incluindo na bateria a dexametasona; o teste epicutâneo a este corticosteróide foi negativo, nos casos descritos.

Nos 47 doentes por nós testados (Tabela II), a positividade foi de 4,3%.

Nos 20 doentes restantes (Tabela IV), o índice de positividade foi de 0,0%.

Com relação aos 47 doentes com quadro de eczema e/ou úlcera de estase foi alto o índice de positividade; os autores acima citados tiveram no seu trabalho, testes negativos. Sendo um corticosteróide usado já há bastante tempo entre a população, e de baixo custo, justifica-se este alto percentual.

Nos 20 doentes com eczema crônico de conta

to, o percentual foi de 0,0%. Este resultado aparentemente discrepante em relação ao anterior, pode ser justificado em parte, pela etiopatogenia diversa das duas dermatoses.

f) Sulfato de neomicina:

Antibiótico dos mais difundidos, introduzido no mercado farmacêutico em 1952, usado em associação com uma grande quantidade de preparados comerciais à base de corticosteróides, nas mais diversas apresentações. É incluído, também, em cosméticos e desodorantes; é usado largamente por via sistêmica para tratamento das infecções gastrintestinais. Reações cruzadas são conhecidas com estreptomicina, kanamicina, paromomicina, gentamicina, usadas tópicamente e sistemicamente.

ANDERSON (1967) cita resultados positivos a testes epicutâneos, de vários autores, que vão de 1,5% até 10% de doentes com quadro de sensibilização a este antibiótico.

Nos casos por nós testados, o índice de positividade à neomicina foi surpreendente.

Verifica-se nos 47 doentes testados (Tabela II), percentagem de 23,4%.

Nos 20 doentes restantes (Tabela IV), obtemos percentagem de positividade de 15,0%.

Nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase a positividade de 23,4% foi bem mais alta que a encontrada nos trabalhos da autora acima citada; justifica-se pelo contato constante que os doentes têm com este antibiótico (já há muito tempo usado no nosso meio), principalmente aqueles portadores de úlcera de estase acompanhando o eczema; mesmo nos doentes apenas com quadro de eczema de estase, as infecções secundárias provocadas pela coçadura são muito frequentes, favorecendo o uso deste antibiótico, na maioria das vezes associado a corticosteróides.

Nos 20 doentes com eczema crônico de contato o índice de positividade de 15,0% é também altamente significativo; a percentagem menor em relação aos casos de estase, acima discutidos, possivelmente esteja relacionada como já foi dito anteriormente à etiopatogenia diversa, assim como em relação ao tegumento cutâneo, onde a frequência de infecção secundária é menor.

É de grande importância frisar, novamente, que o doente sensibilizado à neomicina via tópica, poderá ter reações cruzadas com outros antibióticos, como estreptomina, kanamicina, paromomicina e gentamicina, usados tanto tópicamente como sistemicamente, levando à perpetuação do quadro dermatológico.

Nós mesmos tivemos oportunidade de observar em um caso (doente nº 11-Tabela I), exacerbação violenta, local, do quadro de eczema de estase, com lesões eczematosas também à distância, provocadas pelo uso via oral de preparado à base de neomicina.

g) Iodocloroxiquinoleína:

É usada largamente em associação com corticosteróides, via tópica, pelas suas propriedades antibacterianas e antimicóticas; é um dos 18 derivados quinoleínicos, todos com estrutura química similar, e que levam aos quadros de sensibilização cruzada com muita frequência. Pertence ao grupo das hidroxiquinoleínas halogenadas, que incluem Diodoquim, Yatrene, Aralen, Plaquinol, bastante usados via sistêmica, para tratamento de infecções gastrintestinais, como antimaláricos, e como fotoprotetores, principalmente. Conduzem a quadros de reações sistêmicas tipo dermatite de contato, quando o doente está sensibilizado, previamente, via tópica.

BIELICKÝ e NOVÁK (1969) fizeram testes epicutâneos em 16 doentes sensibilizados a um derivado da quino-

leina (5,7 dichlor-8-hydroxyquinoleine), com 17 outros derivados da mesma substância, encontrando alto índice de positividade aos componentes testados.

Nos 47 doentes testados (Tabela II) a positividade foi de 27,7%.

Nos 20 outros doentes (Tabela IV) percentual de positividade de 15%.

Nos 47 doentes portadores de eczema e/ou úlcera de estase, foi o componente da bateria que maior positividade apresentou, ou seja, 27,7%; justifica-se plenamente este alto índice, por ser usado largamente entre nossa população, pelas suas propriedades antibacterianas e antimicóticas, associado, com muita frequência, aos corticosteróides.

Nos 20 doentes com eczema crônico de contato, a positividade foi de 15,0%; o índice é também bastante alto. A diferença de percentagem em relação aos doentes discutidos acima, é justificada pelas mesmas razões anteriormente descritas com relação à neomicina.

h) Metilparabeno e propilparabeno:

São ésteres do ácido parahidroxidobenzóico (metil éster e propil éster); fazem parte deste grupo e são usados com idêntica finalidade, dois outros preparados que são: butilparabeno, e etilparabeno (também derivados do ácido parahidroxidobenzóico).

Não incluímos no nosso trabalho estes dois últimos preparados porque são pouco usados no nosso meio farmacêutico; é importante por outro lado frisar que, doentes alérgicos a um dos "parabenos" sensibilizar-se-ão aos outros "parabenos", quando em contato com os mesmos.

São utilizados como preservativos, na quase totalidade dos corticosteróides, nas mais variadas formas existentes no mercado, tanto os usados via tópicos, como os usa

dos via sistêmica, pois, possuem excelentes propriedades bacteriostáticas e fungistáticas. São também incorporados em preparados cosméticos, alimentos, drogas, dentifrícios, supositórios.

SCHORR (1968), em testes epicutâneos feitos em 273 doentes, encontrou positividade de 0,8%.

Nos 47 doentes que foram testados (Tabela II) obtivemos positividade de 19,1% em ambas as formas.

Nos 20 doentes restantes (Tabela IV) o resultado percentual para os dois preservativos foi de 0,0%.

A respeito dos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase, o índice de positividade de 19,1% é muito mais alto do que o referido pelo autor acima citado; também não está de acordo com os resultados de MARZULLI e MAIBACK (1974), - pois os mesmos não testaram os "parabenos" em doentes com eczema e/ou úlcera de estase e eczema crônico de contato.

O uso desses preservativos, já de longa data, presentes na quase totalidade dos corticosteróides, em todas suas formas, justifica, a nosso vêr, esta positividade.

Nos outros 20 doentes com eczema crônico de contato, a percentagem foi de 0,0%; é possível que esse resultado se deva à etiopatogenia diversa da dermatose, bem como à diferença na alteração do trofismo cutâneo, em relação aos doentes com quadro de estase.

i) Etilenodiamina:

Substância da qual derivam certos anti-histamínicos (Piribenzamina, Antistina, Fenegan, Creme-Fenegan), fazendo parte da composição da Aminofilina (teofilina+etilenodiamina), é usada em grande escala na indústria, em várias sínteses orgânicas, para preparo de inibidores, aceleradores de borrachas sintéticas, corantes, fungicidas, resinas, graxas sintéticas, inseticidas, agentes unificantes do asfalto. Pela sua

natureza dibásica, tem a capacidade de neutralizar a acidez de óleos; no preparo de vernizes; tem excelentes propriedades de antioxidante; usada como estabilizadora na base das pomadas e como emulsificante nos cremes e pomadas.

O ácido edético (EDTA), que é o ácido Etilenodinitrilo tetracético, usado como agente quelante, é muito usado na indústria alimentícia, materiais de limpeza, alimentos enlatados, cerveja, vários tipos de sabonetes; usado como antioxidante dos metais. Dá reações cruzadas com a etilendiamina.

ERIKSEN (1975), faz referência à mesma, colocando-a em 5º lugar na categoria dos preparados mais sensibilizantes.

Nos 47 doentes testados (Tabela II) a percentagem de positividade foi de 23,4%.

Nos outros 20 doentes (Tabela IV) a percentagem foi de 15,0%.

Nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase a percentagem é muito alta e significativa, de acordo, portanto, com as referências do autor citado acima; faz parte de vários cremes e pomadas de corticosteróide usados no nosso meio, bem como preparados tópicos de outra natureza. As reações cruzadas a este preparado nos doentes sensibilizados via tópica, são bem freqüentes.

No grupo de 20 doentes com eczema crônico de contato, o percentual de 15,0% é também elevado; as justificativas podem seguir o mesmo raciocínio anterior, quando discutimos a respeito dos "parabenos".

j) Gramicidina (A e B):

Não há dados na literatura referêntes à sensibilização pela gramicidina via tópica. É um antibiótico - componente da tirotricina (na composição da tirotricina, exis-

te 20% de gramicidina), da qual é isolada por processos bioquímicos, sendo associada a alguns corticosteróides pelas suas propriedades antibacterianas.

Nos 47 doentes testados (Tabela II) o resultado em percentagem para ambas as concentrações, foi de 4,3%.

Nos 20 outros doentes (Tabela IV) o índice de positividade para as duas concentrações foi de 0,0%.

Nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase, o índice de positividade de 4,3% foi relativamente alto. Como a tirotricina é usada no nosso meio já ha muito tempo, é bem provável que este índice se deva em parte a este fato; é do conhecimento de todos que existe um corticosteróide tópico muito difundido na população em geral e usado largamente, que contém gramicidina na sua composição.

Com relação aos 20 doentes com eczema crônico de contato a positividade de 0,0% é justificada, obedecendo ao mesmo critério discutido com relação aos "parabenos".

k) Lanolina:

Usada basicamente em grande escala da indústria dos cosméticos, é ainda empregada fazendo parte dos veículos, em algumas pomadas do comércio farmacêutico, sabonetes, cremes de barbear, "shampoos"; utilizada também como preservativo contra a corrosão dos metais, na manipulação do couro, com ponente das graxas de sapato.

Segundo os trabalhos de BREIT e BANDMANN - (1973) a incidência de positividade em doentes com eczema e/ou úlcera de estase, é grande, variando de 13,2% a 14,6%.

Nos 47 doentes testados (Tabela II), foi encontrada percentagem de 14,9%.

Nos outros 20 doentes testados (Tabela IV) o índice de percentagem foi de 5,0%.

Nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de

estase, a percentagem é bastante alta e significativa, estando de acôrdo com os trabalhos dos autores acima citados. Como seu uso é de longa data e faz parte da composição de inúmeros preparados, inclusive, da grande maioria de pomadas do comércio - farmacêutico, justifica-se seu alto índice de sensibilização.

Nos 20 doentes com eczema crônico de contato, a percentagem de 5,0% embora menor, também é significativa.

1) Propilenoglicol:

É usado como veículo em produtos farmacêuticos, nos preparados cosméticos; usado como ingrediente nas pomadas hidrofílicas; é encontrado hoje em preparados comerciais de corticosteróides tópicos.

FISHER (1971), testando 100 doentes com suspeita de eczema de contato a medicações tópicas, usou bateria composta de 15 substâncias comumente encontradas nos veículos dos preparados comerciais. Encontrou 30 doentes com testes positivos; desses 30 doentes, dois tiveram testes positivos ao propilenoglicol.

No nosso trabalho, encontramos nos 47 doentes testados (Tabela II) positividade de 10,6%.

Nos outros 20 doentes (Tabela IV) a positividade foi de 5,0%.

Nos 47 doentes com eczema e/ou úlcera de estase a percentagem de 10,6% é mais alta portanto, que a encontrada pelo autor acima citado; justifica-se este alto índice por se tratar de veículo muito usado em cosméticos e de algum tempo para cá, nos cremes e loções de corticosteróides.

Com relação aos 20 doentes com eczema crônico de contato também o índice de sensibilização de 5,0% embora menor, foi significativo e plenamente justificado, pois a possibilidade de os doentes já estarem sensibilizados pelas ou

tras fontes de propilenoglicol é bem grande.

Nos doentes do nosso trabalho o alto índice de sensibilização aos corticosteróides mais comuns, como hidrocortisona pura e na forma de acetato, triamcinolona, dexametasona, betametasona, se justifica, pelo uso contínuo dos mesmos por anos seguidos, indiscriminadamente, em pele com pouca resistência; a positividade maior ou menor relacionada aos sais, pode ser devida à maior ou menor popularidade dos preparados comerciais, bem como ao custo dos mesmos.

É sempre de grande interesse acentuar, de acordo com HJORTH (1961), que estes doentes, na sua grande maioria, devem estar previamente sensibilizados a outros contactantes, como sulfa, anti-histamínicos via tópica, anestésicos tópicos e outros; isto facilita sobremaneira outras sensibilizações.

Nossa maior preocupação está dirigida para os sete componentes da bateria que tiveram altos índices de positividade: iodocloroxiquinoleína, neomicina, etilenodiamina, "parabenos", lanolina, propilenoglicol. Estas substâncias entram na composição de quase todos os corticosteróides em todas as formas existentes no mercado farmacêutico, à mão do doente, que pode obtê-los em qualquer farmácia, sem prescrição médica.

Outra complicação de suma importância, para a qual devemos estar preparados, se refere à perpetuação das lesões dermatológicas pela grande possibilidade de o doente ter reações cruzadas com outros sensibilizantes do mesmo grupo, já discutidos anteriormente.

O autor deseja esclarecer a presença da Tabela V no seu trabalho. Aparentemente esta tabela não teria razão de ser incluída junto às outras porque se juntam e somam, em um só resultado percentual, dois grupos de doentes com patologias distintas, ou seja, 47 doentes com eczema e/ou úlcera de

estase e 20 doentes com eczema crônico de contato.

Os propósitos foram os seguintes:

1º) Aumentar a amostragem geral.

2º) Encontrar valores mais próximos do real, pois embora as duas dermatoses sejam diversas na sua etiopatogenia, têm um traço em comum: os doentes usam os mesmos tipos de corticosteróides e preparados via tópica.

Na Tabela V se englobam os 22 doentes com testes positivos da Tabela I com os 9 doentes com testes positivos da Tabela III, em um total de 31 doentes, que em relação ao total de 67 doentes testados, proporcionou um resultado percentual de 46,3%; esta percentagem é semelhante à encontrada na Tabela II, que é de 46,8%, e na Tabela IV, que é de 45%.

Então, embora os resultados percentuais dos doentes com eczema crônico de contato, estudados na Tabela IV, difiram dos doentes com eczema e/ou úlcera de estase da Tabela II, em vários componentes da bateria, globalmente o resultado da positividade de 45,0% se iguala praticamente ao da Tabela II.

O objetivo do autor é o de tentar mostrar que utilizando-se os 15 componentes da bateria padronizada, para testes epicutâneos em outros quadros dermatológicos, de etiopatogenias as mais variadas, mas onde haja o uso de corticosteróides tópicos, talvez se possa juntar todos os resultados em uma tabela apenas, com a finalidade de se encontrar valores mais próximos do real.

Se analisarmos os resultados da Tabela V, na coluna que representa o total dos doentes com a percentagem de positividade a cada componente da bateria, a harmonia dos resultados é quase perfeita. Acha o autor que essa uniformidade de resultados é válida; funcionou muito bem unindo apenas dois grupos de doentes com dermatoses de etiopatogenia diferen

tes, mas tendo como traço comum o uso de corticosteróides tópicos; unindo-se quatro, cinco ou mais grupos de dermatoses - diversas, mas tendo em comum o uso dos corticosteróides tópicos, crê-se que se possa alcançar o objetivo proposto.

É necessário que os alergologistas e dermatologistas que já estão familiarizados com os testes epicutâneos incluam, desde já, na sua bateria de rotina, pelo menos os sete últimos componentes citados acima, nas suas concentrações exatas.

Nos eczemas crônicos, de estase ou não rebeldes a qualquer tratamento tópico ou sistêmico, deve-se pensar na possibilidade de sensibilização ao corticosteróide e seus componentes, que estão sendo usados pelo doente, bem como em reações de sensibilização cruzada.

É urgente que se faça pressão junto às indústrias farmacêuticas no sentido de se substituir, nos preparados comerciais, os sensibilizantes mais comuns como, iodo - cloroxiquinoleina, neomicina, "parabenos", lanolina, propilenoglicol, por outros antibióticos, fungicidas, preservativos e veículos de menor capacidade de sensibilização.

Com relação ao grupo controle composto de 67 indivíduos, tivemos apenas três com testes positivos; um com teste positivo à iodo-cloroxiquinoleina, outro à etileno - diamina, e um terceiro, ao propilenoglicol.

Na relação entre a faixa etária e testes epicutâneos positivos (Tabela VI) a idade média gira em torno de 49 anos; nos casos de eczema e/ou úlcera de estase, a predominância do sexo feminino é nítida, pelos fatores já sobejamente conhecidos, principalmente gestações seguidas, facilitando a patologia varicosa, que levará, na grande maioria dos casos, ao quadro final de eczema de estase, com ou sem úlcera, quando não tratado pela cirurgia vascular. Instalado o quadro eczematoso, virão as medicações tópicas, as mais variadas possíveis, com predominância dos corticosteróides. Nos homens, as

sensibilizações surgem após alguns anos de atividade pelo contato com os sensibilizantes de ordem profissional, evidenciando-se mais tarde a sensibilização de ordem iatrogênica.

Na relação entre o tempo de evolução da dermatose e testes de contato positivos (Tabela VII), encontramos uma frequência predominante (13 casos) no intervalo até cinco anos, que aparentemente deveria ser menor; já a segunda frequência (12 casos) é compatível com o intervalo de classe de cinco a 15 anos. A frequência cai bastante (seis casos) dos 15 aos 35 anos. A primeira frequência, de zero a cinco anos, foi a prevalente, talvez pelo fato de os doentes estarem já previamente sensibilizados pelo contato a outras drogas.

Comprovamos estatisticamente (Tabela VIII), aplicando o teste exato de FISHER, apesar de o número de doentes não ser muito grande, que a manutenção do quadro de dermatite de contato com sinais e sintomas de sensibilização permanente é realmente devida aos corticosteróides ou seus componentes, usados pelos doentes.

Dos três doentes que continuam a manter o quadro de sensibilização ativa, observamos o seguinte: a) doente nº 1 (Tabela I)-feminino, 66 anos, branca, com eczema de estase, com evolução de 30 anos. Teve testes positivos à hidrocortisona pura, acetato de hidrocortisona, acetato de triamcinolona, dexametasona, iodocloroxiquinoleína, metil e propilparabeno e etilenodiamina; apesar de orientação dada, continuou a se expor a um creme à base de dexametasona que contém, inclusive, os preservativos "parabenos". Doente nº 3 (Tabela I)-feminino, 67 anos, branca, com úlcera de estase com evolução de três anos. Testes positivos à iodocloroxiquinoleína, metil e propilparabeno. Mantém sensibilização pelo uso de creme à base de triamcinolona, que contém os "parabenos". Doente nº 19 (Tabela I)-feminino, 48 anos, branca, com quadro de eczema de estase, com evolução de cinco anos; testes positivos à etileno

diamina e propilenoglicol. Mantem sensibilização pelo uso de um preparado tópico, para varizes, que contem na sua composição, o propilenoglicol.

Nos dois doentes que mantêm o quadro dermatológico apesar de nossa orientação, constatamos o seguinte: Doente nº 2 (Tabela I)-feminino, 66 anos, branca, com quadro de eczema e úlcera de estase há 11 anos. Teste epicutâneo positivo à lanolina. São inúmeros os preparados comerciais, populares, que alguns doentes utilizam; a maioria desses preparados não tem especificação, na sua bula, dos veículos usados; é provável que a doente esteja mantendo o quadro dermatológico em atividade, pelo contato com a lanolina, que entra na composição de um grande número de medicamentos de uso tópico, e outros preparados. Doente nº 5 (Tabela I)-feminino, 36 anos, branca, com eczema de estase há dois anos. Teve testes epicutâneos positivos para etilenodiamina. As fontes desse sensibilizante são as mais variadas; a doente tanto pode estar mantendo sua sensibilização por contato a algum medicamento usado via tópica, cuja origem não conseguimos detectar, ou por reação cruzada à ingestão de droga ou alimento que contenha etilenodiamina.

Observação importante:

Dois doentes, atualmente sem sinais ou sintomas de dermatite de contato por sensibilização, tiveram, durante o tratamento, um episódio de exacerbação do quadro dermatológico, pelo uso comprovado dos sensibilizantes; com o afastamento dos mesmos, houve remissão completa do quadro. Segue abaixo a descrição pormenorizada desses dois casos. Doente nº 11 (Tabela I)-masculino, 44 anos, branco, com eczema e úlcera de estase há 10 anos; testes epicutâneos positivos para hidrocortisona pura, acetato de triamcinolona, dexametasona, neomicina, iodocloroxiquinoleína, metil e propilparabeno, etileno-

diamina e propilenoglicol. Teve recidiva do quadro pelo uso oral de preparado à base de neomicina, e uso local de creme de corticosteróide tendo propilenoglicol como veículo. Doente nº 20 (Tabela I)- feminino, 38 anos, branca, com eczema e úlcera de estase há 15 anos. Testes epicutâneos positivos para acetato de triamcinolona, metil e propilparabeno e propilenoglicol. Teve recidiva do quadro dermatológico, pelo uso de creme de corticosteróide, tendo propilenoglicol como veículo.

No nosso trabalho observa-se claramente - que a grande maioria dos doentes teve acima de dois testes positivos, aos componentes da bateria (Tabela IX); estes dados comprovam realmente - e estão de acordo com HJORTH (1961)-que doentes com sensibilização prévia ou presente a um alérgeno, estão mais sujeitos a se sensibilizarem a outros alérgenos.

CAPÍTULO VI

CONCLUSÕES

Após discussão e interpretação dos resultados o autor conclue que:

- 1º) Os doentes com eczema de contato crônico, eczema de estase e úlcera de estase apresentam um alto índice de positividade nos testes epicutâneos, a substâncias que entram na composição de medicamentos de uso tópico.
- 2º) O fungicida iodocloroxiquinoleina, o antibiótico neomicina, o emulsificante e estabilizador etilenodiamina, os preservativos metilparabeno e propilparabeno, e os veículos lanolina e propilenoglicol deveriam ser substituídos, pelos responsáveis na fabricação dos medicamentos tópicos, por substâncias que tivessem ações similares mas que fossem menos sensibilizantes.
- 3º) A sensibilização aos medicamentos tópicos pode levar, por um mecanismo de reação cruzada, a hipersensibilidade a drogas usadas sistemicamente.
- 4º) Todas as substâncias que entram na composição dos medicamentos de uso tópico deveriam ser obrigatoriamente divulgadas pelos fabricantes, a fim de que, em caso de sensibilização, se possa determinar, com exatidão, o alérgeno implicado na dermatose, através de testes epicutâneos.
- 5º) Frente a quadros de eczema crônico de contato, eczema de estase, úlcera de estase, rebeldes aos tratamentos tópicos,

sugerimos que seja utilizada a bateria padronizada para testes epicutâneos, a fim de se afastar o(s) alérgeno(s)-que poderia estar perpetuando o quadro, e que entraria na composição da terapêutica tópica.

BIBLIOGRAFIA

- ALANI, M.D. & ALANI, S.D. Allergic contact dermatitis to corticosteroids. Ann. Allergy, 30:181, 1972.
- ANDERSON, V. On the sensitizing propensity of neomycin. Int.J. Dermatol., 15:47, 1976.
- BAER, R.L., et al. apud ROOK, A. et al. cap.14 p.324.
- BANDMANN, H.J., et al. Kontaktallergie gegen Triamcinolon-acetonid. Hautarzt, 17:183, 1966.
- BANDMANN, H.J., et al. Dermatitis from applied medicaments. Arch. Dermatol., 106:335, 1972.
- BERGER, H. Ulcerative stomatitis caused by endogenous progesterone. Ann. Intern. Med., 42:205, 1955.
- BIELICKÝ, T. & NOVÁK, M. Gruppensensibilisierung gegen Chino-linderivate. Dermatologica, 138:45, 1969.
- BONU, G. & ZIMA, G. Sensibilizzazione da contatto a cortisonici. Minerva Dermatol., 42:513, 1967.
- BREIT, R. & BANDMANN, H.J. Dermatitis from lanolin. Br.J.Dermatol., 88:414, 1973.
- CHURCH, R. Sensitivity to hydrocortisone acetate ointment. Br. J. Dermatol., 72:341, 1960.
- COMAISH, S. A case of hypersensitivity to corticosteroids. Br. J. Dermatol., 81:919, 1969.
- COSKEY, R.J. Contact dermatitis due to methylprednisolone. J.A.M.A., 199:136, 1967.
- DORN, H.von Kontaktallergie gegenüber Salben-Konservierungsmitteln und Hydrocortison. Haut-u. Geschl. Krkh., 27:305, 1959.

- ERIKSEN, K.E. Allergy to Ethylenediamine. Arch. Dermatol., 111:791, 1975.
- FISHER, A.A., et al. Allergic contact dermatitis due to ingredients of vehicles. Arch. Dermatol., 104:286, 1971.
- HJORTH, N. apud ROOK, A. et al. cap.14 p.313.
- HJORTH, N., & TROLLE-LASSEN, C. Skin Reactions to Ointment Bases. Trans. St. Johns Hosp. Dermatol. Soc., 49:127, 1963.
- HOLLANDER, J.L. Intra-articular hydrocortisone in treatment of arthritis. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF RHEUMATIC DISEASES, MÉDECINE ET HYGIÈNE, 8th, Geneva, 1953. Proceedings.
- JADASSOHN, J. The rôle of patch testing in allergic contact dermatitis. In: FISHER, A.A. Contact Dermatitis. Philadelphia, Lea & Febiger [c 1967]. cap.3 p.25.
- KENDALL, P.H. Untoward effects following local hydrocortisone injection. Ann. Phys. Med., 4:176, 1958.
- KING, R.A. A severe anaphylactoid reaction to hydrocortisone. Lancet, 2:1093, 1960.
- KOOIJ, R. Hypersensitivity to hydrocortisone. Br.J.Dermatol., 71:392, 1959.
- LIEBERMAN, S., et al. Steroid-protein conjugates. Recent Prog. Horm. Res., 15:165, 1959.
- MARCUSSEN, P.V. apud ROOK, A. et al. cap.14 p.324.
- MARCUSSEN, P.V. apud ROOK, A. et al. cap.14 p.324.
- MARZULLI, F.N. & MAIBACH, H.I. Status of topical parabens: Skin hypersensibility. Intern. J. Dermatol., 13:397, 1974.
- MENDELSON, L.M., et al. Anaphylaxis-like reactions to corti-

- costeroid therapy. J. Allergy Clin. Immunol., 54:125, 1974.
- O'GARRA, J.A. Anaphylactic reactions to hydrocortisone injections. Br. Med. J., 1:615, 1962.
- PASCHOAL, L.H.C., & MIRANDA, M.F.R. Dermatite de contacto pela etilenodiamina com fotossensibilização. Dermat. Ibero Lat-Amer., 2:215, 1972.
- ROOK, A. et al. Textbook of Dermatology. 2nd.ed. Oxford, Blackwell [1972] cap.14 p.305-385.
- SAMS, W.M. & SMITH JR., Contact dermatitis due to hydrocortisone ointment. J.A.M.A., 164:1212, 1967.
- SCHORR, W.F. Paraben allergy. J.A.M.A., 204:859, 1968.
- SONNICHSEN, N.von Beitrag zur Hydrocortison-Überempfindlichkeit. Hautarzt, 13:226, 1962.
- STOLTZE, R. Dermatitis medicamentosa in eczema of the leg. Acta Der. Venereol., (Stockh), 46:54, 1966.
- VERMEULEN, C.W., et al. Contacteazeem door 6-Alpha-chlorprednison en neomycine. Ned. Tijdschr. Geneesk., 107:548, 1963.
- WILKINSON, D.S., et al. apud ROOK, A. et al. cap.14 p.311.
- WILKINSON, R.D., et al. Allergic contact dermatitis to hydrocortisone. J. Invest. Dermatol., 43:295, 1967.
- WULF, R. Beitrag zur Triamcinolon-Kontaktallergie. Z. Haut Geschlechtskr., 42:765, 1967.
- ZONDEK, B. & BROMBERG, Y.M. Endocrine allergy. J. Allergy, 16:1, 1945.