

15. Genentech. Omalizumab (Xolair) full prescribing information. Disponível em: https://www.gene.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf. Acessado em: 24/05/2020.
16. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407-12.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Pedro Giavina-Bianchi

Prof. Livre Docente Associado da Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia da FMUSP, Presidente da ASBAI-SP, Editor dos Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia, Visiting Professor - Harvard Medical School 2012-2014

Enfim, uma boa notícia...

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):491-3.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200075>

Prezado Editor,

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

Detalhando melhor, os primeiros casos de DAC de produtos industriais contendo MI foram relatados em 2004. Desde 2010-2012 a prevalência de alergias de contato à MI tem aumentado significativamente. A principal razão para isso é que MI é usada como um conservante individual em cosméticos em concentrações de até 100 ppm (0,01%) quando comparado a somente 15 ppm

(0,0015%) na mistura MCI/MI. Em 2013, MI foi eleita como 'alérgeno do ano' pela Sociedade Americana de Dermatite de Contato².

O resultado foi o surgimento de uma pandemia de DAC à MI. Dados publicados do Grupo Norte Americano de Dermatite de Contato (NACDG) evidenciaram incremento marcante na prevalência de alergia às isotiazolinonas. Nesse trabalho realizado com 4.860 pacientes, houve reações positivas à MCI/MI em 6,3% dos pacientes, e em 10,7% à MI isolada no período de 2013-2014³. Em 2017, foi publicado estudo multicêntrico prospectivo conduzido em 11 centros de 8 países europeus. Nesse estudo foi incluída a MI, em solução aquosa à 0,2%. Nesse grande estudo, um total de 205 indivíduos tiveram testes positivos a essa substância entre 3.434 participantes (6,0%)⁴. A Austrália parece ter experimentado a mais alta prevalência de alergia à MI relatada na literatura. Foi observado um pico de positividade de 20,3% dos testes em 2015⁵.

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

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

Portanto, pelo menos na Europa, a MI pode ser usada em qualquer concentração sem restrição em produtos não cosméticos, tais como agentes de limpeza domésticos ou industriais. Concordamos com a literatura que é importante se estabelecer a concentração máxima permitida desse conservante, haver clara instruções de uso e restringir a venda de produtos em *spray* (maior risco de aerodispersão) e de detergentes não diluídos que podem ser usados em

concentrações muito elevadas⁸. A nosso ver, devido à pandemia dessa alergia, deveria haver a rotulagem em saneantes: “Contém isotiazolinona”.

No Brasil, em 4 de julho de 2011, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabeleceu lista de substâncias de ação conservante permitidas para formulações de produtos saneantes com suas respectivas concentrações máximas. Aqui ficou estabelecido que o limite para MI seria de 0,01%⁹. Porém, conforme as disposições nacionais da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da ANVISA, de 2010, é obrigatória apenas a informação do ingrediente ativo (principal ingrediente da formulação) nos rótulos dos produtos; as demais substâncias, como por exemplo, os conservantes, não precisam ser discriminadas¹⁰. Sendo assim, pacientes alérgicos à MI podem entrar em contato com esse conservante sem terem ciência disso.

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

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

Finalmente, a ANVISA aprovou na última reunião do Mercosul, em outubro de 2020, uma redução na concen-

tração máxima de MI para 15 ppm (0,0015%) também na forma isolada, e apenas em produtos *rinse off*. Sendo assim, ficará proibido essa substância em produtos *leave on* (incluindo os lenços umedecidos)! Essa alteração já passou pela Consulta Pública e apenas aguarda a finalização do documento completo por parte da Secretaria do MERCOSUL para ser encaminhada à deliberação pela Diretoria do Colegiado da ANVISA, depois publicada e entrar em vigor.

Enfim, uma boa notícia...

Referências

1. Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia? Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(2):139-42.
2. Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Feb;33(2):267-76.
3. Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sasseville D, et al. Epidemic of Isothiazolinone Allergy in North America: Prevalence Data From the North American Contact Dermatitis Group, 2013-2014. Dermatitis. 2017;28(3):204-9.
4. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. Contact Dermatitis. 2016;76:272-9.
5. Flury U, Palmer A, Nixon R. The methylisothiazolinone contact allergy epidemic in Australia. Contact Dermatitis. 2018;79(3):189-91.
6. Ozkaya E, Sayar SK, Kobaner GB, Pehlivan G. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A 24-year, single-center, retrospective cohort study from Turkey. Contact Dermatitis. 2020:1-10.
7. Thomsen AV, Schwensen JF, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, et al. Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. Contact Dermatitis. 2018 Apr;78(4):246-53.
8. Marrero-Alemán G, Santana PS, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. Dermatitis. 2018;29(2):77-80.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 30, de 04 de Julho de 2011. Lista de substâncias de ação conservante permitidas para permitidas para formulações de produtos saneantes.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada - RDC n° 59, de 17 de Dezembro de 2010. Procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes.
11. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC n° 29, de 01 de Junho de 2012. Lista de ação conservante permitida para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.
12. Villarinho ALCF, Melo MGM, Teixeira LR. Allergic contact dermatitis and photosensitivity to methylisothiazolinone and methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Portrait of an epidemic in Brazil. Contact Dermatitis. 2020;82:258-9.
13. Bruze M, Engfeldt M, Goncalo M, Goossens A. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series—on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Contact Dermatitis. 2013;69:263-70.

14. Consenso “Dermatitis por Contacto”. Sociedad Argentina de Dermatologia. Buenos Aires, 2015.
15. Azevedo FSM, Belluco PES, Reis CMS. Dermatite alérgica de contato à metilisotiazolinona. Revista de Medicina e Saúde de Brasília. 2020;9(2):156-61.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Paulo Eduardo Silva Belluco

Escola Superior de Ciências da Saúde / Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde, Mestrando Acadêmico em Ciências da Saúde / Alergia - Brasília, DF, Brasil

Dessensibilização rápida à penicilina

Arq Asma Alerg Imunol. 2020;4(4):493-4.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20200076>

A dessensibilização rápida a medicamentos (DRM) tornou-se uma pedra angular no manejo de reações de hipersensibilidade aos medicamentos (RHM), para qualquer reação de hipersensibilidade imediata, alérgica ou não alérgica, representando assim um importante avanço no tratamento e prognóstico dos pacientes¹. A DRM é um processo seguro e eficaz, no qual ocorre a indução de um estado de tolerância transitória do sistema imunológico capaz de tolerar a administração da medicação causadora da reação. DRM consiste na administração consecutiva de pequenas doses do medicamento até que a dose terapêutica completa seja atingida. O objetivo do procedimento é administrar doses subótimas ao paciente, que promoverão estimulação de mastócitos/basófilos, induzindo mecanismos inibitórios, tornando essas células hiporresponsivas.

O desafio da DRM é gradualmente aumentar a dose do medicamento sem atingir um limiar de concentração que desencadeie a anafilaxia, embora os mastócitos/basófilos possam liberar quantidade de mediadores durante o DRM¹. Várias hipóteses para explicar os mecanismos de hiporresponsividade celular subjacente foram propostas, como exaustão dos mediadores armazenados causada por repetições de estimulação (taquifilaxia), consumo de Syk e Lyn, internalização do FcεRI, e ativação de receptores inibitórios. Foi estabelecido que sinais de ativação são contrabalançados por sinais de inibição, e foram identificados receptores inibitórios em mastócitos²⁻⁵. A

duração de ação da DRM dependente da meia-vida do medicamento administrado, e seu sucesso terapêutico tem sido evidenciado em estudos clínicos^{2,6,7}.

A DRM deve contemplar um protocolo inicial de atendimento ao paciente para estratificar o risco de gravidade envolvido. A história clínica do evento de RHM inicial deve ser elucidada, bem como o esclarecimento do mecanismo envolvido na reação, sendo ele imunológico ou não, e a gravidade do quadro clínico. A realização de testes alérgicos específicos *in vivo* e *in vitro* também é utilizada para confirmação diagnóstica e estratificação do risco do paciente. Também deve ser realizada a avaliação de risco/benefício mostrando que os benefícios superam os riscos do tratamento através da DRM⁸⁻¹⁰. As indicações de DRM são: não existe medicamento alternativo; o medicamento envolvido é mais eficaz e/ou associado a menos efeitos colaterais do que os medicamentos alternativos. As contraindicações envolvem reações imunológicas celulares graves, como Síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidade a drogas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de hipersensibilidade induzida por medicamentos (DIHS), erupção medicamentosa fixa, eritema multiforme, dermatite bolhosa; reações imunocitotóxicas graves; e vasculites¹.

Protocolos clássicos envolvem o aumento da dose, dobrando-as a cada 15 a 20 minutos ao longo de várias horas até a dose terapêutica ser alcançada. O paciente deve ser examinado antes do início do procedimento e a cada 15 a 20 minutos, ao longo do procedimento, até 1 hora após a conclusão do mesmo. Caso ocorra reações anafiláticas durante o protocolo de DRM, as mesmas devem ser tratadas da mesma maneira que qualquer reação anafilática^{6,7,8,11,12}.

A RHM induzida por β-lactâmicos (BLs) é um modelo clássico de reações mediadas por mecanismos imunológicos específicos, sendo as reações imediatas mediadas por anticorpos IgE. Esses antibióticos se ligam covalentemente a proteínas de alto peso molecular, podendo ser reconhecidos pelo sistema imunológico, embora os detalhes de como isso ocorra ainda não sejam totalmente esclarecidos¹³. BLs continuam sendo a causa mais comum de RHM mediada por mecanismos imunológicos específicos. Caso a alergia aos BLs seja confirmada e não for possível substituir o antibiótico, a DRM deve ser indicada¹³⁻¹⁵.

Desde 1946, quando foi publicada a primeira DRM com BLs, a maioria das séries de casos publicadas descreveu pacientes com reações imediatas, usando protocolos via oral ou parenteral (endovenoso e intramuscular)¹⁴⁻¹⁶.