

Alergia à Metilisotiazolinona: Relato de caso

Methylisothiazolinone Allergy: Case Report

Victor Clarindo Nominato Ribeiro¹, Amanda Silva Peres², Paulo Eduardo Silva Belluco^{3,4}, Carmélia Matos Santiago Reis³

RESUMO

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

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

ABSTRACT

Methylisothiazolinone (MI) is a preservative present in cleaning and cosmetic products, in the isolated form or associated to methylchloroisothiazolinone (MCI/MI). Its use has been associated with the progressive increase in cases of allergic contact dermatitis (ACD) in the world, constituting one of the main causes of this entity. The gold standard diagnosis of ACD for this substance is performed by the patch test. In Brazil, the baseline series only includes the MCI / MI compound, not evaluating the MI alone. We case report of a patient with predominant chronic eczema on the hands, who had an occupational nexus with the use of cleaning products, having presented a patch test, through the Latin American series, extremely positive for 0.2% MI (+++) and negative for the MCI/MI. We aim to demonstrate the importance of including methylisothiazolinone, in isolation, in the Brazilian baseline series for greater diagnostic sensitivity, in addition to the need to specify the presence of this preservative in products.

Keywords: Allergic Contact Dermatitis. Methylisothiazolinone. Patch Test.

¹ Hospital Materno Infantil de Brasília. Alergia. Brasília, DF. Brasil.

² Hospital Regional da Asa Norte. Dermatologia. Brasília, DF. Brasil.

³ Escola Superior de Ciências da Saúde. Mestrado Acadêmico. Brasília, DF. Brasil.

⁴ Câmara dos Deputados. Departamento Médico. Brasília, DF. Brasil.

Instituição:

Escola Superior de Ciências da Saúde. Mestrado Acadêmico. Brasília, DF. Brasil.

* Autor Correspondente:

Paulo Eduardo Silva Belluco
E-mail: belluco@outlook.com

Recebido em: 01/07/2020.

Approved em: 15/02/2021.

INTRODUÇÃO

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

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

A dermatite alérgica de contato à MI geralmente manifesta-se como eczema crônico ou subagudo decorrente do padrão de exposição diária a esse alérgeno³. Seu diagnóstico até recentemente era realizado por teste de contato com uma bateria padrão contendo a associação de MCI/MI. Entretanto, evidências demonstram que o uso da combinação é insuficiente para diagnosticar alergia à MI isolada. Atualmente, considera-se essencial a presença da MI (em solução aquosa na concentração de 0,2%) na bateria padrão¹.

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

RELATO DO CASO

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

É vendedora de roupas, porém apresenta contato frequente com produtos de limpeza em ambiente de trabalho e em domicílio. Relata piora das lesões após contato com esses produtos. Refere melhora temporária do quadro com uso de corticoterapia e tacrolimo 0,1% tópicos. Além disso, tem histórico de reações adversas a diversos produtos de uso pessoal, como xampus de marcas variadas.



Figura 1. Lesões eczematosas em mãos.

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



Figura 2. Teste cutâneo fortemente positivo à MI 0,2%.

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

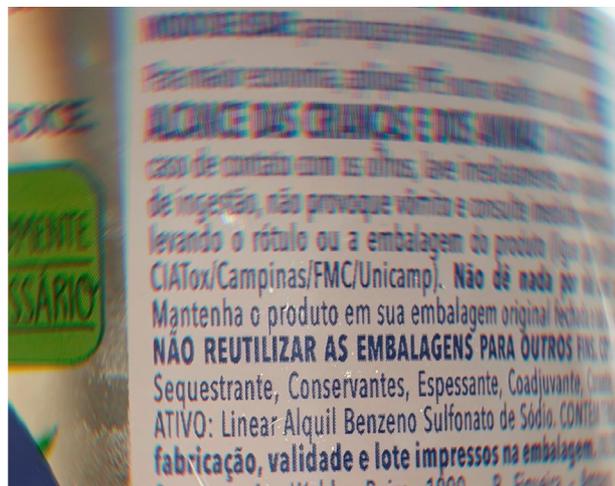


Figura 3. Rótulo de detergente utilizado pela paciente.

DISCUSSÃO

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

Em relação aos produtos ao consumidor, essa substância é encontrada em cosméticos e produtos de higiene pessoal, tais como xampus, condicionadores, cremes hidratantes, e lenços umedecidos. Ela também está presente em produtos de limpeza, como detergentes, removedores de manchas,

removedores de gordura, dentre outros^{4,5,6}. Acredita-se, em relação ao caso apresentado, que apesar dos rótulos dos produtos utilizados pesquisados não conterem a especificação dos conservantes presentes em sua composição, a dermatite esteja relacionada aos produtos de limpeza, devido à localização das lesões em mãos e ao uso frequente destes pela paciente, havendo assim, nexos ocupacionais.

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

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

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

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

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

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

pacientes alérgicos à MI podem entrar em contato com esse conservante sem terem ciência disso.

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

REFERÊNCIAS

- Zirwas MJ, Hamann D, Warshaw EM, Maibach HI, Taylor JS, Sassequille 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.
- Scherrer MAR, Rocha VB. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *An Bras Dermatol*. 2014;89(3):527-8.
- Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilitiazolinona - estamos atentos a essa epidemia? *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019;3(2):139-42.
- Latheef F, Wilkison SM. Methylisothiazolinone outbreak in the European Union. *Curr Opin Allergy Immunol*. 2015;15(5):461-6.
- Zirwas MJ. Contact dermatitis to cosmetics. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2019; 56:119-28.
- Sukakul T, Kanchanapenkul D, Bunyavaree M, Limphoka P, Kumpangsin T, Boonchai W. Methylchloroisothiazolinone and/or methylisothiazolinone in cosmetic products - a market survey. *Dermatitis*. 2019;80:110-3.
- 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.
- Contact Dermatitis Brazilian Studying Group. Multicentric study for the development of a standard Brazilian patch test series. *An Bras Dermatol*. 2000;75:147-56.
- União Europeia. Directiva 2005/42/CE da Comissão, de 20 de junho de 2005, que altera a Directiva 76/768/CEE do Conselho, no que diz respeito aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, IV e VI ao progresso técnico. *Jornal Oficial da União Europeia [PT]*, de 21.6.2005, L 158/17.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 29, de 1 de Junho de 2012. Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. *Diário Oficial da União* 4 jun 2012;Seção 1.
- Aerts O, Goossens A, Lambert J, et al. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol* 2017;27:115Y122.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Resolução nº. 59, de 17 de Dezembro de 2010. Procedimentos e requisitos técnicos para a notificação e o registro de produtos saneantes. *Diário Oficial da União* 29 ago 2006;Seção 3.