



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO
DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Ísis Fiorello de Oliveira Mesquita

**Teste alérgico de contato nos portadores de
úlceras crônicas de membros inferiores**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Orientador(a): Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Botucatu

2019

Ísis Fiorello de Oliveira Mesquita

Teste alérgico de contato nos portadores de úlceras
crônicas de membros inferiores

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

Orientador(a): Profa. Dra. Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Botucatu
2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Mesquita, Ísis Fiorello de Oliveira.

Teste alérgico de contato nos portadores de úlceras
crônicas de membros inferiores / Ísis Fiorello de Oliveira
Mesquita. - Botucatu, 2019

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de
Botucatu

Orientador: Luciana Patrícia Fernandes Abbade

Capes: 40101029

1. Dermatite de contato. 2. Membros inferiores. 3. Pele
- Inflamação. 4. Terapêutica.

Palavras-chave: Dermatite de contato alérgica;
Terapêutica; Teste de contato; Úlcera de membros
inferiores.

Ao meu marido Francisco, que me ajuda em tudo que preciso e me dá força diariamente.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e me incentivaram em todos esses anos de formação.

À minha avó, minha guerreira, que sempre me coloca em todas as orações.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Luciana Abbade por estar sempre pronta a me ajudar e me ensinar essa paixão pelo mundo das úlceras.

À Dra. Ana Beatriz por auxiliar tanto nos ambulatórios de úlceras e nos ajudar com o projeto.

À Rita por ter realizado todos os testes de contato.

A todos os docentes e médicos contratados da dermatologia que tanto contribuíram para a minha formação.

RESUMO

Introdução: Úlceras crônicas de membros inferiores são muito prevalentes. O tratamento local é feito através do uso de curativos específicos e outros produtos tópicos. A utilização destes podem causar dermatite de contato alérgica, aumentando a morbidade relacionada à doença e retardo da cicatrização. Objetivos: Identificar a frequência e principais substâncias alergênicas relacionadas à dermatite de contato nos pacientes portadores de úlceras crônicas nos membros inferiores. Métodos: Estudo observacional, com desenho transversal, realizado em 64 pacientes com diagnóstico de úlcera crônica de membros inferiores ativa ou cicatrizada independente da etiologia. Em todos os participantes foi realizado o teste de contato com a bateria padrão e com os curativos e produtos frequentemente utilizados para tratamento destas úlceras. Foram avaliadas variáveis clínicas e as relacionadas ao teste de contato. Resultados: Eczema peri-úlcera estava presente em 50 pacientes (78,1%). O teste de contato padrão foi positivo em 28 participantes (43,8%), sendo o paraben mix, sulfato de níquel e lanolina as substâncias do teste padrão que mais positivaram. O teste de contato com os curativos e produtos foi positivo em 17 participantes (25,6%) e os principais alérgenos foram, em ordem decrescente: colagenase com cloranfenicol (16%), sulfadiazina de prata (13%) e bota de Unna (6%). Eczema peri-úlcera relacionou-se positivamente com o uso de colagenase e hidratantes. Conclusão: A positividade ao teste de contato em pacientes com úlceras crônicas dos membros inferiores ainda é elevada e o eczema peri-úlcera, importante comorbidade que retarda a cicatrização, tem risco aumentado em pacientes que utilizam colagenase e hidratantes, substâncias utilizadas por grande parte dos pacientes. A realização do teste de contato nos pacientes com úlceras crônicas dos membros inferiores foi importante para identificar quais são os alérgenos mais comuns, podendo-se ampliar essa conduta nos pacientes que tenham úlceras com dificuldade de cicatrização e eczema peri-úlcera, de forma a individualizar os tratamentos e evitar complicações que atrasem a cicatrização.

Palavras-chave: Úlcera de membros inferiores. Terapêutica. Dermatite de contato alérgica.

ABSTRACT

Introduction: Chronic leg ulcers are very prevalent and the local treatment is done through the use of specific dressings and other topical products. The use of these can cause allergic contact dermatitis, increasing disease-related morbidity and delayed healing. Objective: To identify the frequency and the main allergenic substances related to contact dermatitis in patients with chronic leg ulcers. Methodology: Observational study, with transversal design, performed with 64 patients diagnosed with active or healed chronic leg ulcers regardless of etiology were included. Patch tests were performed with all the patients, including the standard battery and the dressings and products frequently used on the treatment. Clinical variables and those related to the patch test were evaluated. Results: Peri-wound eczema was present in 50 patients (78.1%). The standard patch test was positive in 28 (43.8%) participants, with paraben mix, nickel sulfate and lanolin being the most positive substances. The patch test with dressings and products was positive in 17 (25.6%) participants and the main allergens were, in decreasing order: collagenase with chloramphenicol (16%), silver sulfadiazine (13%) and Unna's boot (6%). Peri-wound eczema was positively related to the use of collagenase and moisturizers. Conclusion: Positive patch test in patients with chronic leg ulcers is still high and peri-wound eczema, an important comorbidity that delays healing, is at increased risk in patients using collagenase and moisturizers, substances used by most of the patients. The patch test in patients with chronic leg ulcers was important to identify the most common allergens, and it may be extended to patients with difficulty in healing and with peri-ulcer eczema, in order to individualize treatments and avoid complications that delay healing.

Keywords: Leg ulcer. Therapy. Allergic contact dermatitis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	13
3. MÉTODOS.....	14
4. RESULTADOS.....	18
5. DISCUSSÃO.....	29
6. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
APÊNDICE 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).....	38
APÊNDICE 2 – Coleta de dados.....	39
APÊNDICE 3 – Parecer consubstanciado do comitê de ética em pesquisa (CEP).....	42

1 – INTRODUÇÃO

Úlceras crônicas de membros inferiores (UCMI) são soluções de continuidade da epiderme e derme abaixo do joelho com duração superior a 6 semanas¹. A maioria delas ocorre na porção inferior da perna ou pé² e afeta 1-7% da população com idade superior a 65 anos³, 1-2% da população europeia e 0,12-1,1% da população em todo o mundo⁴. Por esse motivo, representa um importante problema de saúde pública. Ademais, o tempo prolongado de tratamento gera grandes impactos sociais, econômicos e na qualidade de vida do paciente por conta do afastamento do trabalho, necessidade frequente de consultas médicas e elevado custo do tratamento^{1,5-8}. Além disso, essa condição exige um treinamento e um manejo adequado por parte do profissional de saúde⁹.

As UCMI têm diferentes causas, sendo mais frequente a venosa (60-70%)¹⁰⁻¹², seguida da arterial ou mista (10-25%)¹³ e da neuropática, sendo que 3,5% não tem origem identificada. A dificuldade no processo cicatricial é devida a diversos fatores, tais como: isquemia ou hipóxia tecidual, diminuição dos fatores de crescimento, desbalanço entre as metaloproteínases e seus inibidores, infecções ou colonizações na úlcera, maceração tissular, além de fatores sistêmicos como desnutrição, diabetes, doença renal, e a idade avançada¹⁴.

As úlceras venosas têm como etiologia a doença venosa crônica^{2,7,15}. Esta doença causa distúrbio do fluxo sanguíneo nas extremidades levando à hipertensão venosa¹⁴, que acarreta no extravasamento de glóbulos vermelhos e macromoléculas nos tecidos, com consequente migração de leucócitos para a derme e inflamação perivascular. Este processo pode resultar em lipodermatoesclerose, ulceração¹¹ e alterações eczematosas, muitas vezes referidas como dermatite ou eczema de estase. Este último é comum no contexto da insuficiência venosa, que pode ser a única causa para o eczema quando não há outra explicação plausível para seu aparecimento e quando há cura com a eliminação da hipertensão venosa. Contudo, a existência de dermatite causada puramente pela estase venosa pode ser questionada¹⁶, sendo possivelmente desencadeada por contato com produtos tópicos utilizados nos membros inferiores.

As úlceras arteriais são causadas por um déficit no fornecimento de oxigênio aos tecidos devido à aterosclerose presente na doença arterial obstrutiva periférica, cuja prevalência na população é de 12%, acometendo principalmente homens acima

de 45 anos e mulheres acima de 55 anos. Essa doença tem relação com tabagismo, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e sedentarismo¹⁷. As úlceras arteriais acometem áreas mais distais como pés e dedos, geralmente são arredondadas, profundas, com borda claramente demarcada, base amarela fibrosa, apresenta áreas necróticas e são muito dolorosas. O índice tornozelo-braço é uma ferramenta importante para avaliar a circulação arterial e para também auxiliar a diferenciar da úlcera exclusivamente venosa. Este índice, quando menor que 0,9, indica algum grau de insuficiência arterial⁶.

As úlceras neuropáticas são relacionadas principalmente com doenças como diabetes mellitus, hanseníase, siringomielia, tabes dorsalis e alcoolismo. Entre pacientes diabéticos, 4,8 a 7% tem ou já tiveram úlceras nos pés e essa condição pode levar à amputação¹⁸. No Brasil, a hanseníase é de importância ímpar pela sua endemia (o Brasil é responsável por 85% dos casos nas Américas). Elas surgem pela perda da sensibilidade motora, sensitiva e autonômica e por traumas consecutivos nos pés e portanto, aparecem em áreas de pressão e apresentam hiperqueratose nas suas bordas⁶, são assintomáticas, profundas e altamente susceptíveis à infecção¹⁸.

Outras causas de UCMI são as infecções bacterianas ou fúngicas, drogas como a hidroxiureia e as vasculites. Além disso, é importante lembrar que as úlceras que não cicatrizam ou que apresentam outras anormalidades devem ser biopsiadas para excluir componente neoplásico^{2,6,19}.

O tratamento das UCMI engloba terapias compressivas, tratamento local, drogas sistêmicas, que podem ser coadjuvantes dependendo da etiologia da úlcera, abordagem cirúrgica e medidas complementares^{5,9}.

Uma condição que acomete em torno de 58 a 86% dos pacientes com UCMI e que pode atrapalhar a cicatrização é a dermatite de contato alérgica^{14,20,21}. A dermatite de contato é uma reação cutânea inflamatória induzida por agentes externos. Os dois tipos principais são: dermatite de contato irritativa (DCI) e dermatite de contato alérgica (DCA). A DCI é o tipo mais comum de dermatite de contato, de forma geral, e ocorre como resultado de danos diretos ao estrato córneo por agentes químicos ou físicos de forma não imunológica, ou seja, sem a necessidade de sensibilização prévia. A DCA é uma reação de hipersensibilidade tardia do tipo IV mediada por células T, que só ocorre em indivíduos suscetíveis, ou seja, que foram previamente sensibilizados²².

Em geral, os achados clínicos da dermatite de contato incluem eritema, edema, vesículas e bolhas durante a fase aguda e liquenificação, descamação e fissuração na fase crônica. Na maioria dos casos, a dermatite é limitada ao local de contato, mas pode generalizar-se dependendo do alérgeno²². O diagnóstico de dermatite de contato é feito através da história clínica e do exame dermatológico²³ e o tratamento definitivo engloba a identificação e a suspensão do alérgeno, além do uso de emolientes e corticoterapia tópica²⁴.

Nas UCMI, a DCA ocorre em consequência do contato com alérgenos de baixa massa molecular²⁵, antecedentes genéticos, além da interrupção da barreira da pele, da hipervascularização e, particularmente, do uso prolongado de terapêuticas tópicas para o tratamento das úlceras. Isso promove frequente sensibilização e, conseqüentemente, dermatite de contato alérgica^{26,27}. O exsudato da úlcera também pode causar dermatite de contato, só que do tipo irritativa primária, que macera a pele ao redor da úlcera e aumenta o risco para infecção. Esse fenômeno é denominado eczema microbiano²⁸.

Portanto, quando presente, a dermatite de contato alérgica peri-úlcera pode se apresentar como uma dermatose de difícil diagnóstico já que, em muitos casos, o quadro clínico não é característico¹⁴ e deve ser diferenciado da dermatite por irritante primário, frequentemente causada pelo próprio exsudato da úlcera. Uma das formas de diferenciá-las é que a dermatite alérgica persiste mesmo controlada a exsudação²⁹.

Muitos estudos mostram que os pacientes com UCMI têm alto risco para o desenvolvimento da polissensibilização, ou seja, sensibilização para três ou mais substâncias mesmo na ausência de dermatite³⁰. O alto risco não parece ter relação com o tipo de úlcera²⁶, mas sim, com o tempo de duração e a quantidade de agentes aos quais os pacientes se expõem ao longo do tratamento^{14,31-34}. Além disso, a sensibilização a um alérgeno pode se estender a outros indiretamente.

Para demonstrar essa sensibilização, pode ser utilizado o teste de contato. Esse exame tem como função a exposição controlada a alguns antígenos exógenos, a fim de se determinar o agente causal da dermatite. A positividade do teste inclui prurido, eritema, pápulas, infiltrado e, ocasionalmente, vesículas no local de contato com o respectivo alérgeno. A leitura inicial é feita em 48 horas e a segunda em 72 horas. De acordo com a literatura, a incidência de testes de contato positivos em pacientes com UCMI é de 45 a 80%³⁴.

A dermatite de contato alérgica aumenta a morbidade relacionada às UCMI tanto pelo atraso da cicatrização, quanto pela dificuldade do tratamento, já que muitos curativos e produtos tópicos pioram ou desencadeiam essa condição^{29,30}. Dessa forma, como a positividade ao teste de contato é alta, pode ser importante realiza-lo nesses pacientes^{14,20,29}, especialmente nos que possuem história recente de eczema peri-úlceras ou lesões que não cicatrizam.

Os alérgenos mais comuns também variam de acordo com a região geográfica ou serviço onde está sendo feito o tratamento da úlcera³¹⁻³³, uma vez que cada local opta por determinados curativos; além disso, variam de acordo com a região as práticas populares de manipulações caseiras e a característica genética de cada população em relação à sensibilidade a um determinado agente. Como existem poucos estudos na literatura sobre esse tema e não há nenhum brasileiro, este estudo pretende identificar quais os agentes dos curativos mais utilizados no Brasil que causam dermatite de contato em pacientes com UCMI, a fim de melhorar o seu tratamento, evitando curativos que sejam muitos alergênicos.

2 – OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Identificar a frequência de teste de contato positivo e as principais substâncias alergênicas nos pacientes portadores de úlceras crônicas nos membros inferiores.

2.2 Objetivos secundários

- Correlacionar os casos de eczema de contato com as variáveis demográficas e clínicas (idade, sexo, tipo de úlcera, tempo, história dos curativos já utilizados);
- Identificar os principais curativos relacionados a positividade do teste de contato;
- Identificar os principais tratamentos tópicos da pele peri-úlcera relacionados a dermatite de contato (corticoides, hidratantes, antibióticos tópicos).

3 – MÉTODOS

3.1 - Desenho do estudo

O estudo é do tipo observacional, com desenho transversal.

3.2 - Seleção dos participantes

Foram incluídos no estudo os pacientes provenientes do ambulatório de úlceras crônicas do serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da FMB-Unesp com diagnóstico de úlcera crônica nos membros inferiores.

3.2.1 - Critérios de inclusão

- Assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 1);
- Diagnóstico de úlcera crônica de membros inferiores independente da etiologia atual, cicatrizada ou ativa.

3.2.2 - Critérios de exclusão

- Utilização de corticosteroides ou imunossupressores sistêmicos nos últimos trinta dias;
- Presença de dermatoses que impossibilitem a realização do teste de contato no dorso;
- Grávidas (as mudanças imunológicas desse período podem afetar a leitura do teste);
- Impossibilidade na aplicação ou manutenção do teste por limitações físicas (por exemplo paciente com impossibilidade de ficar em decúbito lateral).

3.3 Conceitos

3.3.1 - Úlcera crônica de membros inferiores foi considerada qualquer úlcera abaixo do joelho, com exceção as localizadas nos pés, com tempo de atividade de pelo menos 6 semanas¹⁸.

3.3.2 - Dermatite ou eczema de contato foi considerado quando houve prurido e a pele peri-úlceras apresentou características do eczema agudo (eritema, edema e vesícula), subagudo (eritema e descamação) ou crônico (eritema, descamação e liquenificação)³⁵.

3.4 - Variáveis

Foram estudadas as seguintes variáveis:

- Sexo: masculino e feminino;
- Idade em anos;
- Antecedentes pessoais de alergia cutânea: atopia, dermatite de contato peri-úlceras, dermatite de contato em outros locais;
- Etiologia da úlcera;
- Presença de úlcera ativa ou cicatrizada;
- Tempo de úlcera aberta;
- Eczema atual na região peri-úlceras;
- Terapêutica em uso ou já utilizada na úlcera ou região peri-úlceras: terapia compressiva, antibiótico tópico, ácido graxo essencial, fibrase, collagenase com cloranfenicol, corticoide tópico, curativos oclusivos, hidratante peri-úlceras;
- Resultado do teste de contato.

3.5 Teste de contato

O teste de contato foi realizado com os dez principais curativos e medicamentos tópicos utilizados para tratamento das úlceras crônicas e pele peri-úlceras: óleo de ácidos graxos essenciais, hidrogeis, sulfadizina de prata, faixa elástica compressiva, bota de Unna, collagenase com cloranfenicol, mupirocina, hidrofibra com prata, carvão ativado e alginato de cálcio. Além da bateria padrão composta de 30 substâncias,

sendo elas: antraquinona, bálsamo do Peru, PPD mix, hidroquinona, bicromato de potássio, propilenoglicol, butilfenol-paraterciário, neomicina, igarsan, kathon CG, cloreto de cobalto, lanolina, tiuran mix, etilenodiamina, perfume mix, mercapto mix, benzocaína, quartenium 15, quinolina, nitrofurasona, paraben mix, resina-epoxi, thimerosal, terebentina, carba mix, prometazina, sulfato de níquel, colofônio, paraferilenodiamina, formoldeído.

Os contensores, material onde foram colocadas as substâncias a serem testadas, são compostos por câmaras circulares de alumínio, aplicadas sobre Scampor (adesivo baseado em acrilato) que são denominados de Finn Chambers. As substâncias em forma de pomada (a maioria) e líquidas, são colocadas e aplicadas no dorso, evitando-se a região para-espinal, numa distância de cerca de 2,5 cm da coluna vertebral. Após uma limpeza com éter, aplicam-se as fitas com os testes. Orienta-se o paciente a não molhar o local, evitar atividades físicas excessivas que causem grande transpiração, permitindo-se as atividades cotidianas e evitar exposição direta ao sol até que a leitura seja realizada.

A primeira leitura é feita 48 horas após a aplicação do teste. Uma segunda leitura com 72 horas é necessária para se afastar falsos positivos na primeira leitura (irritação primária) e verificar positivities que não foram observadas na primeira leitura. O resultado é dado em cruzes: (-) negativo; (+) eritema leve ou com algumas pápulas; (++) eritema moderado, pápulas e vesículas; (+++) eritema intenso, pápulas e vesículas confluentes ou ulcerações. Substâncias cáusticas e ácidas, com potencial para causarem lesões na pele e aquelas com composição desconhecida não foram utilizadas para teste.

3.6 Coleta de dados

As informações das variáveis foram obtidas por meio do instrumento de coleta de dados (Apêndice 2) e resultado do teste de contato.

3.7 Processamento e análise dos dados

O banco de dados foi criado no software IBM SPSS (versão 22.0). Para a checagem da consistência dos dados foram usados os recursos do programa.

3.7.1 Análise estatística

Dados categóricos foram descritos como frequências percentuais, dados quantitativos foram representados pelas médias e desvios padrão ou medianas e quartis (p25-p75) se a normalidade não fosse evidenciada pelo teste de Shapiro-Wilk³⁶. A concordância entre os grupos foi estimada pelo teste kappa de Cohen³⁷. A comparação entre os desfechos foi realizada por regressão logística, e a dimensão do efeito estimada pelo Odds Ratio e seu intervalo de confiança de 95%³⁸.

O comportamento das principais variáveis foi explorado a partir do mapa perceptual gerado pela análise de correspondência múltipla. As proximidades entre as variáveis são indicadores de associação dos seus comportamentos. Foram mantidas no modelo as variáveis que apresentaram carga fatorial >0.2 ³⁹.

O nível de significância estabelecido foi de 5% ($\alpha = 0,05$). Para a análise dos dados foi utilizado o programa estatístico IBM SPSS (versão 25.0).

Foi calculado o tamanho amostral de 64 pacientes baseado na estimativa da frequência de 86% de eczema peri-úlcer¹⁴ e 80% de teste de contato positivo nos pacientes com UCMI²⁹, com erro padrão de 10%.

3.8 Aspectos éticos

Durante a realização do estudo foram cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinki. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (número do parecer: 1.246.534 – Anexo 3) e todos os pacientes selecionados foram convidados a participar da pesquisa mediante a assinatura do TCLE (Apêndice 1).

4 – RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 64 participantes, sendo que destes, 53 estavam com as úlceras ativas e 11 estavam com as úlceras cicatrizadas. Na Tabela 1 estão os seus dados demográficos e clínicos. Houve predominância do gênero feminino (60,9%), com idade acima de 65 anos (59,4%). Eczema peri-úlceras, no momento da inclusão no estudo, estava presente em 78,1% dos participantes em geral: 90,5% dos pacientes com úlcera ativa e 27,3% dos pacientes com úlceras cicatrizadas. Mais de 30% relataram antecedente pessoal de dermatite de contato peri-úlceras e 21,9% tinham história de dermatite de contato em outros locais ou atopia (10,9%). A grande maioria das úlceras era de etiologia venosa (93,8%) e estava em atividade (82,8). A mediana de duração das úlceras foi 24 meses.

**Tabela 1: Características demográficas e clínicas de 64 participantes
incluídos no estudo. Botucatu – SP 2019**

Variável	Valor
Idade (anos)*	67,8 ±12,6
Faixa etária**	
35 - 50	7 (10,9)
51 – 65	19 (29,7)
66 – 80	27 (42,2)
>80	11 (17,2)
Sexo **	
Feminino	39 (60,9)
Masculino	25 (39,1)
Antecedente pessoal**	
Dermatite de contato peri-úlceras	21 (32,8)
Dermatite de contato em outros locais	14 (21,9)
Atopia	7 (10,9)
Etiologia**	
Venosa	60 (93,8)
Mista	3 (4,7)
Arterial	1 (1,6)
Úlcera ativa**	53 (82,8)
Tempo de úlcera aberta (meses)*	24 (p25 10 – p75 120)
<12**	24 (37,5)
12-60**	16 (25,0)
>60**	24 (37,5)
Eczema peri-úlceras atual**	50 (78,1)

* Variáveis contínuas apresentadas como média e desvio padrão

** Variáveis categóricas apresentadas em número absoluto e porcentagem (%)

Na Tabela 2, observa-se que algum tipo de terapia compressiva foi utilizado por 95,3% dos participantes, sendo a faixa elástica a mais prevalente (85,9%), seguida da meia elástica (60,9%) e em terceiro a bota de Unna (46,9%). História pregressa de utilização de antibióticos tópicos foi relatada pela maioria dos participantes (57,8%), tendo destaque a sulfadiazina de prata (43,8%) e a neomicina (32,8%). Ácidos graxos essenciais foram utilizados por 68,8% e fibrase por 60,9% dos casos. Apesar do eczema atual ter sido prevalente, os corticoides tópicos não foram tão utilizados, já que apenas 53,1% dos participantes tinham feito uso; porém, dentre eles, houve destaque para a betametasona (39,1%). Sobre os curativos oclusivos, a maioria (95,3%) fez uso de pelo menos um deles, com destaque para o hidrogel (81,3%) e o carvão ativado (64,1%); além disso, o uso de mais de uma dessas terapias foi muito prevalente. O uso de hidratantes ocorreu em 59,4% dos participantes.

Tabela 2: Terapia compressiva, curativos e produtos utilizados pelos participantes na região da úlcera e peri-úlcera

Variável	Valor
Terapia compressiva**	
Faixa elástica	55 (85,9)
Meia elástica	39 (60,9)
Bota de Unna	30 (46,9)
Nenhuma	3 (4,7)
Antibiótico tópico**	
Sulfadiazina de prata	28 (43,8)
Nenhum	27 (42,2)
Neomicina	21 (32,8)
Mupirocina	7 (10,9)
Gentamicina	5 (7,8)
Ácido fusídico	1 (1,6)
Ácido graxo essencial**	44 (68,8)
Fibrase**	39 (60,9)
Colagenase com cloranfenicol**	45 (70,3)
Corticoide tópico**	
Nenhum	30 (46,9)
Betametasona	25 (39,1)
Dexametasona	18 (28,1)
Betametasona + Gentamicina	6 (9,4)
Curativos oclusivos**	
Hidrogel	52 (81,3)
Carvão ativado	41 (64,1)
Hidrocolóide	29 (45,3)
Hidrofibra com prata	28 (43,8)
Alginato de cálcio	18 (28,1)
Filme plástico	4 (6,3)
Nenhum	3 (4,7)
Hidratante**	38 (59,4)

** Variáveis categóricas apresentadas em número absoluto e porcentagem (%)

O teste de contato com a bateria padrão (Tabela 3) foi positivo em 28 (43,8%) participantes, sendo que os principais alérgenos foram, em ordem decrescente: paraben mix (19%), sulfato de níquel (13%) e lanolina (9%).

Tabela 3: Resultado do teste de contato com a bateria padrão em 64 participantes, após 48 horas e 72 horas

Substância**	Número de participantes (%) com teste positivo apenas na leitura de 48h	Número de participantes (%) com teste positivo apenas na leitura de 72h	Número de participantes (%) com teste positivo na leitura de 48h e 72h	Total (%)
Antraquinona	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bálsamo do Peru	0 (0)	2 (3)	1 (2)	3 (5)
Benzocaína	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bicromato de potássio	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Butilfenol-paraterciário	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Carba mix	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Cloreto de cobalto	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (5)
Colofônio	1 (2)	1 (2)	2 (3)	4 (6)
Etilenodiamina	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Formaldeído	0 (0)	1 (2)	2 (3)	3 (5)
Hidroquinona	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Igarsan	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Kathon CG	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (3)
Lanolina	1 (2)	1 (2)	4 (6)	6 (9)
Mercapto mix	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neomicina	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)
Nitrofurantoína	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Paraben mix	0 (0)	2 (3)	10 (16)	12(19)
Parafenilenodiamina	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)
Perfume mix	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PPD	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Prometazina	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Propienoglicol	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Quartenium 15	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Quinolona	0 (0)	2 (3)	1 (2)	3 (5)
Resina – Epoxi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sulfato de níquel	0 (0)	3 (5)	5 (8)	8 (13)
Terebentina	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Thimerosal	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (3)
Tiuram mix	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (3)

** Variáveis categóricas apresentadas em número absoluto e porcentagem (%)

No teste com as substâncias dos curativos (Tabela 4), 47 (73,4%) participantes não apresentaram nenhuma reação aos componentes. Dos 17 casos positivos (26,6%), os principais alérgenos foram, em ordem decrescente: colagenase com cloranfenicol (16%), sulfadiazina de prata (13%) e bota de Unna (6%). Os alérgenos que não apresentaram nenhuma reação foram o alginato de cálcio e os ácidos graxos essenciais.

Além das substâncias testadas, 8% dos participantes obtiveram reação ao micropore utilizado no teste, porém, com leitura positiva apenas nas primeiras 48 horas, negatizando na leitura de 72 horas, o que demonstra uma dermatite de contato irritativa e não alérgica.

Tabela 4: Resultado do teste de contato com produtos e curativos utilizados em 64 participantes, após 48 horas e 72 horas

Substância**	Número de participantes com teste positivo apenas na leitura de 48h (%)	Número de participantes com teste positivo apenas na leitura de 72h (%)	Número de participantes com teste positivo na leitura de 48h e 72h (%)	Total (%)
Ácidos graxos essenciais	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alginato de cálcio	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bota de Unna	0 (0)	4 (6)	0 (0)	4 (6)
Carvão ativado	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Colagenase com cloranfenicol	0 (0)	6 (9)	4 (6)	10(16)
Faixa elástica	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)
Hidrofibra com prata	0 (0)	2 (3)	0 (0)	2 (3)
Hidrogel	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (3)
Micropore	5 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Mupirocina	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Sulfadiazina de prata	0 (0)	2 (3)	6 (9)	8 (13)

** Variáveis categóricas apresentadas em número absoluto e porcentagem (%)

Quando analisamos os resultados do teste de contato para a bateria padrão e para os curativos concomitantemente, concluímos que 53,1% dos 64 participantes tiveram resultado positivo para alguma das substâncias, 43,8% foram positivos à bateria padrão e 26,6% foram positivos a algum curativo. Já em relação aos casos que tinham eczema peri-úlceras no momento do teste, 52% tiveram positividade a algum dos testes, 46% tiveram positividade à bateria padrão e 26% aos curativos.

Portanto, não houve relação estatisticamente significativa entre eczema atual e positividade no teste padrão ($p=0,594$), nos testes de curativos ($p=0,847$) ou em um dos testes ($p=0,733$).

O eczema atual teve relação estatisticamente significativa com o uso de colagenase (OR 4,727 IC95: 1,351 – 16,537) e hidratantes (OR 3,494 IC95% 1,011 – 12,074) (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise multivariada para os fatores associados ao eczema peri-úlcerar, em 64 participantes

Variável	Odds Ratio	Intervalo confiança 95%	Valor p
Sexo feminino	1,778	0,537 - 5,880	0,346
Idade	1,046	0,996 - 1,098	0,073
Tempo de úlcera	1,008	0,997 – 1,018	0,148
Antecedente de atopia	0,667	0,115 – 3,872	0,651
Eczema em outros locais	1,034	0,245 – 2,072	0,964
Sulfadiazina de prata	0,724	0,221 – 2,377	0,595
Neomicina	2,062	0,508 – 8,373	0,311
Mupirocina	0,667	0,115 – 3,872	0,651
Gentamicina	0,153	0,023 – 1,027	0,053
Ácido graxo essencial	0,850	0,231 – 3,128	0,807
Fibrase	1,224	0,368 – 4,074	0,742
Colagenase	4,727	1,351 – 16,537	0,015
Diprogenta	1,444	0,155 – 13,487	0,747
Dexametasona	2,824	0,564 – 14,134	0,207
Betametasona	1,200	0,350 – 4,109	0,772
Hidratante periúlcerar	3,494	1,011 – 12,074	0,048

Não houve nenhum fator clínico associado à positividade no teste padrão e no teste com curativos, com significância estatística (Tabela 6 e 7).

Tabela 6: Análise multivariada para os fatores associados a positividade no teste padrão, em 64 participantes

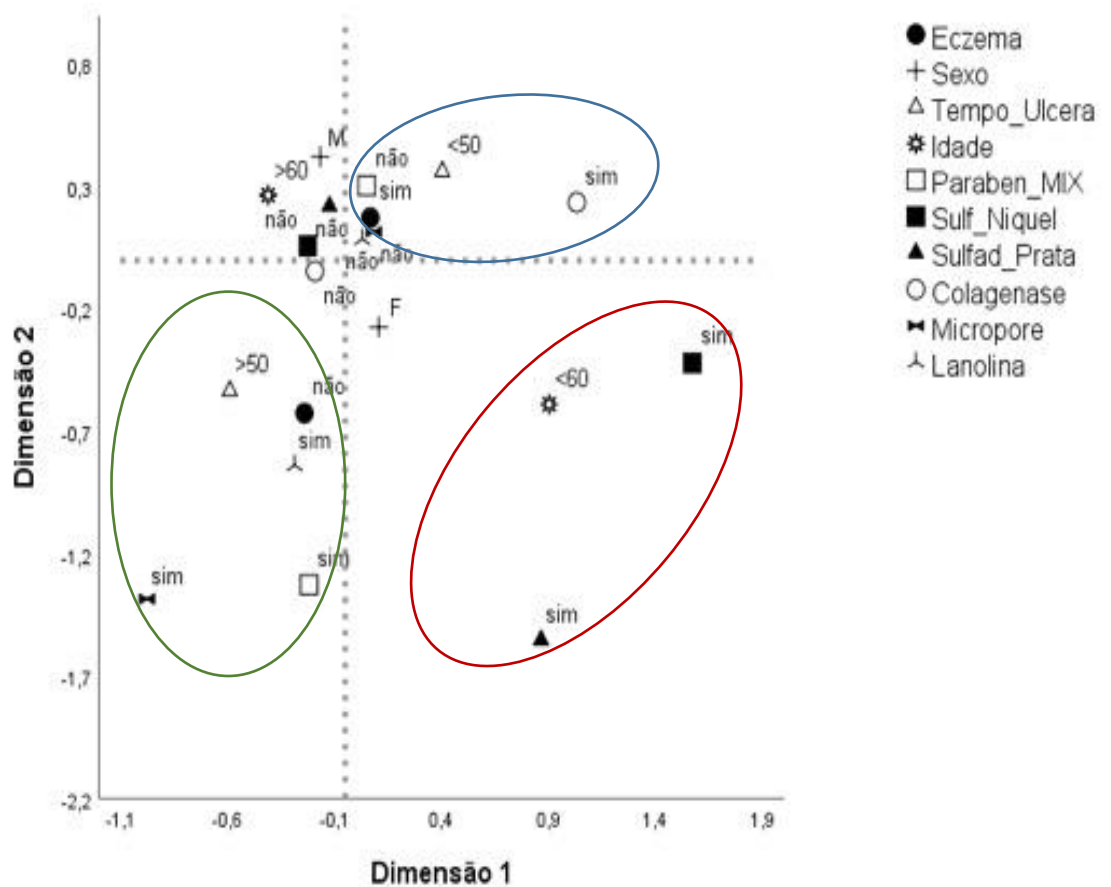
Variável	Odds Ratio	Intervalo confiança 95%	Valor <i>p</i>
Sexo feminino	0,754	0,274 – 2,072	0,584
Idade	0,996	0,958 – 1,037	0,860
Tempo de úlcera	1,002	0,998 – 1,007	0,298
Antecedente de atopia	1,833	0,375 – 8,960	0,454
Eczema em outros locais	2,000	0,602 – 6,642	0,258

Tabela 7: Análise multivariada para os fatores associados a positividade no teste com curativos, em 64 participantes

Variável	Odds Ratio	Intervalo confiança 95%	Valor <i>p</i>
Idade	0,968	0,926 – 1,013	0,162
Tempo de úlcera	0,997	0,990 – 1,003	0,318
Antecedente de atopia	0,427	0,048 – 3,833	0,447
Eczema em outros locais	2,659	0,760 – 9,302	0,126

A fim de correlacionar as variáveis demográficas e clínicas e do teste de contato, montou-se um “mapa perceptual de correlação canônica não-linear”, utilizando somente as substâncias que apresentaram mais de 10% de patch teste positivo. O tempo de úlcera foi dividido entre menos de 50 meses e mais de 50 meses; a idade foi dividida em menor que 60 anos e maiores que 60 anos.

As variáveis que se associaram foram as que mostraram proximidade dos centroides e que, no gráfico, estão salientadas pelas elipses. Houve relação entre eczema, tempo de úlcera menor que 50 meses e uso de colagenase (elipse azul); teste positivo para sulfato de níquel e sulfadiazina de prata e idade menor que 60 anos (elipse vermelha); ausência de eczema, tempo de úlcera maior do que 50 meses, teste positivo para lanolina, paraben mix e micropore (elipse verde).



5 – DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que avaliou reações positivas aos testes de contato em pacientes com UCMI com a bateria padrão de substâncias utilizadas no Brasil e com os principais curativos e produtos utilizados no tratamento das úlceras. Nosso estudo concordou com a literatura sobre prevalência de gênero feminino, população idosa^{40,12,4}, úlceras de etiologia venosa, ativas e com eczema atual. Mais da metade dos participantes utilizaram, previamente ao estudo: antibióticos tópicos, ácido graxo essencial, fibrase, collagenase com clorafenicol e corticoide tópico. Praticamente todos os participantes já haviam utilizado alguma forma de curativo oclusivo.

Em relação aos componentes do teste de contato, 53,1% dos participantes tiveram pelo menos um teste positivo, concordando com os estudos mais atuais^{3,26,29} que apresentaram esse teste com menor positividade do que os estudos mais antigos^{14,31,32}, que variavam de 75 a 80%. Isso levanta a possibilidade de que, com o conhecimento das substâncias alergênicas, tem-se evitado as mesmas³. Dentre os resultados positivos, 55,9% foram para mais de uma substância, da mesma forma que a literatura, que também salienta sobre múltiplas reações nesses pacientes^{3,14,29,41}. Comparando com a população geral com dermatite de contato alérgica, a prevalência de teste de contato positivo é de cerca de 72,5 a 81,2%. Nesse grupo, as substâncias mais alergênicas são, em ordem decrescente: sulfato de níquel (36,4%), cloreto de cobalto (17,6%) e thimerosal (15%)⁴².

As substâncias do teste de contato padrão com mais reatividade no nosso estudo foram: paraben mix, sulfato de níquel, lanolina, colofônio, bálsamo do Peru, formaldeído e quinolona. Alguns alérgenos que tiveram reação em poucos participantes deste estudo, mas apresentaram grande significância nos estudos da literatura foram: neomicina^{25,29,32}, perfume mix^{3,25,26,29}, carba mix³², benzocaína⁴³ e hidroquinona²⁹.

Em vários estudos internacionais, os principais alérgenos com teste de contato positivo nos pacientes com UCMI foram antibióticos tópicos como neomicina e gentamicina, nitrato de prata^{3,25,26,41}, lanolina^{3,25}, antisséptico como iodopovidona, fragrâncias^{3,25,27,41}, bálsamo do Peru^{3,25,26,41}, colofônio^{3,26,27}, borracha³, carba mix²⁶, formaldeído, quinolona²¹ e parabenos^{20,21,26,44}. Nesses estudos, foi observado também que a prevalência de positividade foi significativamente maior em pacientes com eczema peri-úlceras e que a duração da úlcera foi maior neles⁴⁵.

Dentre os mais importantes alérgenos, o paraben mix é um conservante muito utilizado na indústria cosmética, farmacêutica e em certos alimentos. Apesar de sua alta positividade no teste de contato, isso não indica necessariamente sensibilização ao parabeno isolado, já que investigações mostraram que apenas metade dos pacientes que reagiram ao mix também reagiram à mesma substância isolada⁴⁶. O mix inclui o butil-parabeno, etil-parabeno, propil-parabeno e metil-parabeno. Porém, o paradoxo do parabeno deve ser considerado: os pacientes podem reagir aos parabenos utilizados nos cosméticos aplicados na pele peri-úlcerar, mas tolerá-los na pele saudável⁴⁷. Como a maioria dos nossos pacientes tinha eczema peri-úlcerar no momento do teste, essa pode ser uma explicação para a grande positividade em relação a este alérgeno.

Em relação à lanolina, um tipo de gordura extraída da lã da ovelha e utilizada em dermocosméticos como cremes e xampus, tivemos uma positividade de 9% no nosso estudo, sendo que frequências similares de 9% e 6,8%, foram relatadas na América do Norte⁴⁸ e Singapura³³, respectivamente. Um estudo Polonês, por sua vez, mostrou prevalências maiores em úlceras mais duradouras¹⁴ por conta do maior tempo de sensibilização, assim como mostra nosso estudo, que correlacionou tempo de úlcera maior do que 50 meses e teste positivo para lanolina. Apesar da alta positividade à lanolina, não houve reatividade aos ácidos graxos essenciais, que podem contê-la em sua composição.

O colofônio, por sua vez, é um material utilizado em produtos cosméticos, colas de sapatos, vernizes e adesivos e pode causar dermatite irritativa. Em pacientes com UCMI, os derivados de colofônio modificados são considerados a causa mais comum de dermatite de contato ao hidrocolóide, considerando que o adesivo desse curativo pode conter a substância⁴⁹. Neste estudo, percebemos um dos testes positivo apenas na leitura de 48 horas, ou seja, compatível com essa característica irritativa da substância.

A maioria dos estudos concordaram que o bálsamo do Peru também é um alérgeno comum^{21,45}, com tendência crescente de reações positivas, embora a taxa de sensibilização varie. É um ingrediente encontrado em muitos produtos para terapia tópica de feridas, queimaduras ou prurido, bem como em filtros solares. Em pacientes com UCMI, a taxa de sensibilização ao bálsamo do Peru costuma ser três vezes maior que a registrada em outros pacientes²¹.

Já em relação ao sulfato de níquel, os estudos internacionais mostraram baixa positividade, apesar de ter sido alta neste estudo (13%). O sulfato de níquel está presente em acessórios metálicos de vestuário, material de escritório, da indústria e em outros metais. Na literatura, a baixa positividade é explicada pela suspeita de menor exposição ao níquel na população idosa, que é a maioria quando se fala em portadores de UCMI³². Neste estudo, também se correlacionaram positividade ao níquel com idade menor que 60 anos. Na população geral exposta ao teste de contato, a prevalência de positividade ao níquel é cerca de 36%⁴².

Na literatura, a duração da úlcera correlacionou-se com a prevalência de sensibilização polivalente¹⁴, assim como no nosso estudo, onde as úlceras com duração maior a 50 meses correlacionaram-se com positividade para as três substâncias: lanolina, paraben mix e micropore.

Em relação ao teste de contato com os curativos, nosso estudo encontrou que 26,6% tiveram pelo menos um teste positivo e isso também foi visto na literatura, onde os curativos modernos obtiveram reação em 19% dos participantes²⁶. Isso demonstra a importância de se realizar teste de contato com as substâncias específicas dos curativos, além da bateria padrão do teste de contato.

Os curativos que mais foram reativos nesta pesquisa foram: colagenase com cloranfenicol, sulfadiazina de prata e bota de Unna, sendo os três mais prevalentes somente no nosso estudo. Por outro lado, o hidrogel causou positividade em poucos participantes deste estudo, mas apresentou grande significância nos estudos da literatura^{30,34}.

Os hidrogeis e hidrocolóides foram os principais curativos identificados como alergênicos na literatura, com positividade em 9% a 23% dos pacientes testados para hidrogel^{50,51} e 11% a 52% dos testados para o hidrocolóide⁴⁹. A sensibilização aos hidrogeis parece estar relacionada ao propilenoglicol, usado como agente conservante também contido em corticosteroides, cosméticos e outras medicações tópicas. Neste estudo, nem o propilenoglicol na bateria padrão e nem o hidrogel na bateria de curativos tiveram alta positividade. A sensibilização relacionada aos hidrocolóides parece ser devida a carboximetilcelulose e derivados do colofônio, especialmente o éster de pentaeritritol de hidrocarbonetos colofagenados²⁶. Neste estudo, o colofônio teve alta positividade na bateria padrão, porém, não pudemos ver a relação disso com a positividade ao hidrocolóide, já que este curativo não foi testado.

Porém, em muitos pacientes com uma reação de teste de contato positivo a um curativo, não é possível saber qual é exatamente o alérgeno responsável³⁰.

Os únicos componentes que não apresentaram reação no nosso teste com os curativos foram o alginato de cálcio, que concordou com a literatura²⁰, e o ácido graxo essencial.

O eczema atual teve relação estatisticamente significativa na análise multivariada com o uso de collagenase e hidratantes. No mapa perceptual, também houve relação entre eczema e uso de collagenase.

A collagenase é uma medicação tópica que contém uma enzima proteolítica capaz de digerir o colágeno e é muito utilizada, principalmente no Brasil e por médicos generalistas, para o desbridamento de úlceras, queimaduras e outras lesões necróticas⁵². Quando utilizada, mostra ser um grande sensibilizador, apesar de ser difícil diferenciar se é devido à clostridiopeptidase A propriamente dita ou a outras peptidases que também estão presentes nas preparações tópicas⁵³. Como a maioria (70,3%) dos nossos pacientes estavam ou já tinham feito uso de collagenase em algum momento, houve uma alta positividade para essa medicação quando testada (16%). Neste estudo, o risco de ter eczema peri-úlceras foi 4,7 vezes maior nos pacientes que usaram collagenase.

O risco de ter eczema peri-úlceras também foi 3,5 vezes maior nos que usaram hidratantes (59,4%). Porém, esses resultados são de associação e não de causa e efeito. Como pacientes com eczema usam mais hidratantes, esta pode ser uma explicação para essa associação positiva.

As limitações de nosso estudo são, principalmente, a inclusão majoritária de úlceras venosas e a pouca representatividade de outras causas de UCMI. Embora a etiologia venosa seja responsável por 70 a 80% dos casos, nossa casuística não apresentou casos de úlceras neuropáticas e hipertensivas. Também não testamos todos os produtos e curativos existentes no mercado nacional e sim, os principais produtos utilizados no tratamento de úlceras crônicas e de determinadas marcas comerciais.

6 – CONCLUSÃO

Como a dermatite de contato alérgica ao redor da úlcera retarda sua cicatrização e pode afetar negativamente a qualidade de vida e o custo do tratamento da úlcera, os tratamentos tópicos e produtos de uso pessoal devem ser avaliados minuciosamente nesses pacientes. Por isso, a realização do teste de contato incluindo a bateria padrão, os curativos e demais produtos é importante para identificar alergias e evitar complicações que atrasem a cura das UCMI. Como as principais substâncias identificadas neste estudo foram paraben mix, níquel e lanolina, os produtos que contenham tais alérgenos devem ser evitados.

Em relação aos produtos utilizados para auxiliar a cicatrização das úlceras, como a collagenase, a sulfadiazina de prata e a bota de Unna tiveram maior sensibilização no teste de contato com a bateria dos curativos, quando houver a necessidade de utilizar estes produtos, deve-se ficar atento ao possível desencadeamento de eczema e descontinuar seu uso no caso de alteração das condições da pele peri-úlcera. A avaliação da composição das substâncias contidas do rótulo também deve ser obrigatória. O tratamento das UCMI deve ser iniciado precocemente, com o uso de compressão eficiente quando possível, a fim de evitar o uso prolongado de vários agentes tópicos, que são alérgenos potenciais.

Apesar das variáveis clínicas e epidemiológicas dos pacientes não se relacionarem com o eczema peri-úlcera, viu-se uma associação entre o uso de collagenase e hidratante com essa comorbidade. Por outro lado, não podemos definir exatamente uma relação causal. Portanto, são importantes o tratamento das UCMI por uma equipe especializada e a utilização de medicamentos sob prescrição médica, já que são produtos usados em larga escala, muitas vezes através de automedicação.

Por fim, este estudo conseguiu demonstrar vários aspectos concordantes com a literatura e outros tantos inéditos específicos do Brasil, mostrando sua importância para a melhoria no tratamento de pacientes com úlceras crônicas de membros inferiores em nossa população.

REFERÊNCIAS

1. Bergqvist, D., Lindholm, C. & Nelzen, O. Chronic leg ulcers: The impact of venous disease. *Journal of Vascular Surgery* **29**, 752–755 (1999).
2. Pannier, F. & Rabe, E. Differential diagnosis of leg ulcers. *Phlebology* **28 Suppl 1**, 55–60 (2013).
3. Smart, V. *et al.* Contact allergens in persons with leg ulcers: a Canadian study in contact sensitization. *Int. J. Low. Extrem. Wounds* **7**, 120–5 (2008).
4. Graham, I. D., Harrison, M. B., Nelson, E. A., Lorimer, K. & Fisher, A. Prevalence of lower-limb ulceration: a systematic review of prevalence studies. *Adv. Skin Wound Care* **16**, 305–316 (2003).
5. Harding, K. G., Morris, H. L. & Patel, G. K. Healing chronic wounds. *BMJ* **324**, 160–163 (2002).
6. Valencia, I. C., Falabella, A., Kirsner, R. S. & Eaglstein, W. H. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *Journal of the American Academy of Dermatology* **44**, 401–424 (2001).
7. Green, J., Jester, R., McKinley, R. & Pooler, A. The impact of chronic venous leg ulcers: a systematic review. *J. Wound Care* **23**, 601–612 (2014).
8. Alavi, A. *et al.* What's new: Management of venous leg ulcers Treating venous leg ulcers. *J. Am. Acad. Dermatol.* **74**, 643–664 (2016).
9. Abbade, L. P. F. & Lastória, S. Abordagem de pacientes com úlcera da perna de etiologia venosa. *An. Bras. Dermatol.* **81**, 509–522 (2006).
10. Scriven, J. M., Hartshorne, T., Bell, P. R. F., Naylor, A. R. & London, N. J. M. Single-visit venous ulcer assessment clinic: The first year. *Br. J. Surg.* **84**, 334–336 (1997).
11. Thomas, D. R. Managing venous stasis disease and ulcers. *Clinics in Geriatric Medicine* **29**, 415–424 (2013).
12. Baker, S. R., Stacey, M. C., Jopp-McKay, a G., Hoskin, S. E. & Thompson, P. J. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br. J. Surg.* **78**, 864–7 (1991).
13. Valencia, I. C., Falabella, a, Kirsner, R. S. & Eaglstein, W. H. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *J. Am. Acad. Dermatol.* **44**, 401-21; quiz 422–4 (2001).
14. Zmudzinska, M., Czarnecka-Operacz, M., Silny, W. & Kramer, L. Contact allergy in patients with chronic venous leg ulcers - Possible role of chronic venous insufficiency. *Contact Dermatitis* **54**, 100–105 (2006).
15. Nazarko, L. Venous leg ulcers: appropriate diagnosis and evidence-based treatment. *Br. J. Community Nurs.* **21**, 10–14 (2016).
16. Sippel, K. *et al.* Evidence that venous hypertension causes stasis dermatitis. *Phlebology* **26**, 361–365 (2011).
17. Grey, J. E., Harding, K. G. & Enoch, S. Venous and arterial leg ulcers. *BMJ Br. Med. J.* **332**, 347–350 (2006).

18. Abbade, L. P. F. & Lastória, S. in *Tratado de Dermatologia* (ed. Belda Jr, W.; Di Chiacchio, N.; Criado, P. R.) 2167–2197 (Atheneu, 2010).
19. Marston, W. Evaluation and Treatment of Leg Ulcers Associated with Chronic Venous Insufficiency. *Clinics in Plastic Surgery* **34**, 717–730 (2007).
20. Tavadia, S. *et al.* Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* **48**, 261–265 (2003).
21. Katsarou-Katsari, A. *et al.* Contact allergens in patients with leg ulcers. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **11**, 9–12 (1998).
22. Tan, C. H., Rasool, S. & Johnston, G. A. Contact dermatitis: Allergic and irritant. *Clin. Dermatol.* **32**, 116–124 (2014).
23. Usatine, R. P. & Riojas, M. Diagnosis and management of contact dermatitis. *Am. Fam. Physician* (2010).
24. Cohen, D. E. & Heidary, N. Treatment of irritant and allergic contact dermatitis. *Dermatologic Therapy* (2004). doi:10.1111/j.1396-0296.2004.04031.x
25. Tomljanovic-Veselski, M., Lipozencic, J. & Lugovic, L. Contact allergy to special and standard allergens in patients with venous ulcers. *Coll. Antropol.* **31**, 751–756 (2007).
26. Valois, A. *et al.* Contact sensitization to modern dressings: A multicentre study on 354 patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* **72**, 90–96 (2015).
27. Beliauskienė, A., Valiukevičiūtė, S., Šitkauskienė, B., Schnuch, A. & Uter, W. Contact sensitization to the allergens of european baseline series in patients with chronic leg ulcers. *Medicina (B. Aires).* **47**, 480–485 (2011).
28. Bologna, J. L., Jorizzo, J. L. & Rapini, R. P. *Dermatology 2: Volume set.* *Dermatology* (2003).
29. Erfurt-Berge, C., Geier, J. & Mahler, V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* **77**, 151–158 (2017).
30. D’Erme, A. M., Iannone, M., Dini, V. & Romanelli, M. Contact dermatitis in patients with chronic leg ulcers: a common and neglected problem: a review 2000–2015. *J. Wound Care* **25**, S23–S29 (2016).
31. Lim, K. S., Tang, M. B. Y., Goon, A. T. J. & Yung, H. L. The role of topical traditional Chinese medicaments as contact sensitizers in chronic venous leg ulcer patients. in *Annals of the Academy of Medicine Singapore* **36**, 942–946 (2007).
32. Jankićević, J. *et al.* Contact sensitivity in patients with venous leg ulcers in Serbia: Comparison with contact dermatitis patients and relationship to ulcer duration. *Contact Dermatitis* **58**, 32–36 (2008).
33. Lim, K. S., Tang, M. B., Goon, A. T. & Leow, Y. H. Contact sensitization in patients with chronic venous leg ulcers in Singapore. *Contact Dermatitis* **56**, 94–98 (2007).
34. Renner, R., Simon, J. C. & Treudler, R. Contact sensitization to modern wound dressings in 70 patients with chronic leg ulcers. *Dermat. contact, atopic, Occup. drug* **24**, 60–3 (2013).

35. Aun, M. V, Kalil, J. & Giavina-bianchi, P. Dermatite de contato Contact dermatitis. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* **34**, 73–82 (2011).
36. Miot, H. A. Avaliação da normalidade dos dados em estudos clínicos e experimentais. *J. Vasc. Bras.* **16**, 88–91 (2017).
37. Miot, H. A. Agreement analysis in clinical and experimental trials. *J Vasc Bras* **15**, 89–92 (2016).
38. Katz, M. H. *Multivariable analysis: A practical guide for clinicians and public health researchers. Multivariable Analysis: A Practical Guide for Clinicians and Public Health Researchers* (2011). doi:10.1017/CBO9780511974175
39. Sourial, N. *et al.* Correspondence analysis is a useful tool to uncover the relationships among categorical variables. *J. Clin. Epidemiol.* (2010). doi:10.1016/j.jclinepi.2009.08.008
40. Bergqvist, D., Lindholm, C. & Nelzén, O. Chronic leg ulcers: The impact of venous disease. *J. Vasc. Surg.* **29**, 752–755 (1999).
41. Jankićević, J. *et al.* Contact allergy in patients with chronic venous leg ulcers - Possible role of chronic venous insufficiency. *Contact Dermatitis* **54**, 100–105 (2007).
42. Corrêa-Fissmer, M., Dalazen, C. C., Ferreira, B. P. & Iser, B. P. M. Assessment of patch test results carried out during ten years in a city in southern Brazil. *An. Bras. Dermatol.* (2018). doi:10.1590/abd1806-4841.20185023
43. Beliauskiene, A., Valiukevičienė, S., Šitkauskienė, B., Schnuch, A. & Uter, W. Contact Sensitization to the Allergens of European Baseline Series in Patients With Chronic Leg Ulcers Contact Sensitization to the Allergens of European Baseline Series in Patients With Chronic Leg Ulcers. *Medicina (B. Aires).* **47**, 480–485 (2011).
44. Machet, L. *et al.* A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: A retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br. J. Dermatol.* **150**, 929–935 (2004).
45. Paramsothy, Y., Collins, M. & Smith, A. G. Contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* (2006). doi:10.1111/j.1600-0536.1988.tb05486.x
46. Uter, W., Schnuch, A., Geier, J. & Agathos, M. Epikutantest-Reaktionen auf Paraben-Mixe und ihre Aufschlüsselungen. Studien der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und des Informationsverbundes dermatologischer Kliniken (IVDK), 1990 – 2000. *Allergologie* (2011). doi:10.5414/alp25194
47. Mowad, C. M. Allergic contact dermatitis caused by parabens: 2 case reports and a review. *Am. J. Contact Dermat.* **11**, 53–56 (2000).
48. Saap, L. J., Fahim, S., Arsenault, E. & Pedvis-Leftick, A. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2004). doi:10.1016/j.jaad.2003.10.256
49. Pereira, T. M., Flour, M. & Goossens, A. Allergic contact dermatitis from modified colophonium in wound dressings. *Contact Dermatitis* (2007). doi:10.1111/j.1600-0536.2007.01026.x

50. Motolese, A., Capriata, S. & Simonelli, M. Contact sensitivity to 'advanced' wound dressings in 116 patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* (2009). doi:10.1111/j.1600-0536.2008.01447.x
51. Jung, E. L. & Kim, S. C. Allergic contact dermatitis from a hydrogel dressing (Intrasite® Gel) in a patient with scleroderma. *Contact Dermatitis* (2004). doi:10.1111/j.0105-1873.2004.0350d.x
52. Foti, C. *et al.* Contact dermatitis with clostridiopeptidase a contained in Noruxol® ointment. *Contact Dermatitis* (2007). doi:10.1111/j.1600-0536.2006.01056.x
53. Lisi, P. & Brunelli, L. Extensive allergic contact dermatitis from a topical enzymatic preparation (Noruxol®). *Contact Dermatitis* (2001). doi:10.1034/j.1600-0536.2001.045003186.x

APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **“Teste alérgico de contato nos portadores de úlceras crônicas de membros inferiores”**, que pretende estudar as principais substâncias dos curativos utilizados no tratamento de úlceras crônicas de membros inferiores que podem causar alergia.

O sr(a) foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por ter uma úlcera crônica de membros inferiores que tem segmento no ambulatório do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

Hoje o senhor deverá responder um questionário sobre a sua lesão de pele, esclarecendo quais são os aspectos dela e o que já foi utilizado como tratamento. Após isso, será aplicado o Teste de Contato. Esse consiste em colocar por cima da pele das costas algumas substâncias que possam estar relacionadas à alergia pelos curativos das úlceras crônicas. Essas substâncias são pré-selecionadas e manipuladas de forma que o teste seja feito de forma controlada, sem prejuízo para o paciente. Poderá haver, caso o teste seja positivo, uma pequena reação dermatológica local com coceira. O senhor deverá seguir as instruções que serão explicadas na hora do teste como, por exemplo, não molhar a região onde foram colocadas as substâncias até a leitura do teste. A leitura do Teste de Contato será feita no segundo e terceiro dia após a aplicação do mesmo, tendo que o sr(a) retornar ao ambulatório do Serviço de Dermatologia para que ele seja feito.

Por meio deste estudo, iremos em busca dos principais fatores envolvidos nas alergias decorrentes dos curativos utilizados no tratamento das úlceras crônicas de membros inferiores e, com isto, propor estratégias para melhoria dos tratamentos das úlceras, com impacto para a qualidade de vida dos pacientes e diminuição do prejuízo econômico advindos destas.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento ou preferência de agendamento médico, assim como interferências trabalhistas. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, imagem, resultado de exame ou doença, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608 / 1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____

Assinatura do responsável (caso paciente seja incapaz) _____

Nome de quem aplicou o termo: _____

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Pesquisadora: Luciana P. Fernandes Abbade, Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, Distrito de Rubião Jr, S/N, Botucatu-SP Fone: (14) 38824922, E-mail: lfabbade@fmb.unesp.br

APÊNDICE 2

Teste alérgico de contato nos portadores de úlceras crônicas de membros inferiores

I) Identificação:

Nome do Paciente:

RG:

Sexo: () feminino () masculino

Data de nascimento: ___/___/___

II) Antecedentes pessoais

() Atopia (rinite ou asma ou dermatite)

() Dermatite de contato peri-úlceras

() causa: _____

() não sabe causa

() Dermatite de contato em outros locais

() Local : () cabeça e pescoço

() tronco

() mãos e membros superiores

() pés e membros inferiores

() genitais

() causa: _____

() não sabe causa

III) Etiologia da úlcera

() venosa

() neuropática

() hipertensiva

() arterial

() mistas

() outras; quais: _____

IV) Características da Úlcera ativa ou cicatrizada:

Úlcera ativa: () sim () não

Tempo de úlcera aberta (em meses): _____

Eczema periúlcera/cicatriz atual: () sim () não

V) Terapêutica em uso ou já utilizada na úlcera ou periúlcera:

1- Terapia Compressiva: () não () sim

- meia elástica ()

- faixa elástica ()

- bota de Unna ()

- outra(); qual: _____

2- Antibiótico tópico: () não () sim

() sulfadiazina de prata

() neomicina/nebacetin

() mupirocina

() ácido fusídico

() gentamicina

() outro; qual: _____

3- Ácido graxo essencial (Dersani): () não () sim

4- Fibrinolisa com cloranfenicol (fibrase): () não () sim

5- Colagenase (Irurol): () não () sim

6- Corticóide tópico: () não () sim

() diprogenta

() dexametasona

() betametasona

() outro; qual: _____

7- Curativos oclusivos: () não () sim

() carvão ativado com prata

() hidrocolóide

() hidrogel

() hidrofibra com prata

() alginato de cálcio

() filme plástico

() outro; qual: _____

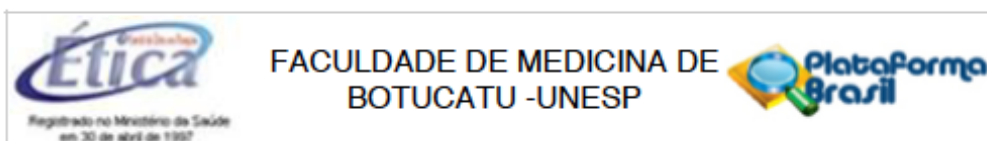
8- Hidratante periúlceras: () não () sim, qual: _____

VI- Teste de contato

Primeira leitura (48h):

Segunda leitura (72h):

Apêndice 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Teste alérgico de contato nos portadores de úlceras crônicas de membros inferiores

Pesquisador: Luciana Patricia Fernandes Abbade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47938715.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Dermatologia e Radioterapia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.246.534

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de iniciação científica da aluna de graduação em medicina Larissa Pierri Carvalho, sob orientação da Profa. Dra. Luciana Patricia Fernandes Abbade. As úlceras crônicas de membros inferiores são altamente prevalentes e o tratamento local destas lesões são a base de curativos e outros produtos tópicos. A utilização destes tratamentos tópicos pode causar dermatite de contato, aumentando a morbidade relacionada à doença e retardando o processo de cicatrização. Em vista disso, o projeto busca identificar frequência e as principais substâncias alergênicas relacionadas ao desenvolvimento de dermatite de contato nos pacientes portadores de úlceras crônicas em membros inferiores. Para isto, será desenvolvido um estudo prospectivo, transversal e analítico. Serão incluídos pacientes com diagnóstico de úlcera crônica de membros inferiores ativa ou cicatrizada independente da etiologia. Em todos os participantes será realizado o patch teste (teste de contato) com a bateria de alérgenos padrão e mais os curativos e produtos frequentemente utilizados para tratamento das úlceras crônicas. Serão avaliadas variáveis clínicas e as relacionadas ao teste de contato. O tamanho amostral baseado no comportamento de amostra preliminar e de 107 pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Identificar frequência e principais substâncias alergênicas relacionadas a



FACULDADE DE MEDICINA DE
BOTUCATU -UNESP



Continuação do Parecer: 1.246.534

Folha de Rosto	Abbade.pdf	13:35:47		Aceito
Outros	Anuência Institucional.pdf	06/08/2015 12:32:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	16/09/2015 14:01:57	Luciana Patricia Fernandes Abbade	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	16/09/2015 14:02:14	Luciana Patricia Fernandes Abbade	Aceito
Outros	Resposta.pdf	16/09/2015 14:27:37	Luciana Patricia Fernandes Abbade	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_529626.pdf	16/09/2015 17:08:23		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 28 de Setembro de 2015

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)