



Sensibilidade ao timerosal e seu uso em colírios no Brasil

Prezado Editor,

O Thimerosal, timerosal, tiomersal ou tiosalicilato de etilmercúrio sódico, é um derivado mercurial utilizado como agente anti-séptico ou como conservante em produtos cosméticos sobretudo para os olhos (sombra), medicações tópicas, soluções para os ouvidos e lentes de contato, colírios para os olhos, corticosteróides tópicos, *sprays* anti-sépticos, como conservante em testes intradérmicos e de escarificação, vacinas do tipo 'multidose' como a do vírus da hepatite B.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), pela Resolução Federal RE nº 528, de 17 de abril de 2001 (publicada no DO de 8/6/2001), informa: *considerando que os medicamentos à base de derivados mercuriais possuem relação risco-benefício desfavorável quando comparados com outros anti-sépticos tópicos*, proibiu a utilização de compostos mercuriais, dentre eles o timerosal, como conservante em medicamentos e como anti-séptico para a pele, permitindo a manutenção de sua utilização apenas em vacinas¹. Isso ocorreu como forma de reduzir a exposição aos compostos mercuriais, mas em parte, também funcionou para indivíduos sensíveis e potencialmente sensibilizáveis. No entanto, uma outra Resolução da mesma Agência (Resolução RDC nº 162 de 11 de setembro de 2001), permite o uso do timerosal somente em *produtos para a área dos olhos*, citando ainda a exigência da frase "contém timerosal" na embalagem de cada produto, como forma de contribuir para a identificação dos produtos com substâncias mercuriais². Há portanto uma ambigüidade entre essas resoluções.

A alergia ao timerosal ocorre em cerca de 4,5 % das pessoas, e é decorrente de sensibilização tardia (tipo IV de Gel e Coombs) e sua principal manifestação clínica é a dermatite de contato³. O indivíduo sensível deve evitar todos os produtos relacionados, bem como os anti-inflamatórios da classe dos 'oxicams' como piroxicam e tenoxicam devido ao maior risco de reação de fotossensibilidade⁴.

Embora se observe nos últimos anos, diminuição na prevalência de sensibilidade ao timerosal nos Estados Unidos, decorrente provavelmente da menor utilização dessa substância naquele país⁵, a incidência de reações na terceira década de vida na população normal é elevada em outras regiões do mundo (incluindo o Brasil), onde se utiliza o teste de tuberculina como rotina⁶. Estudo norte-americano com 4.913 pacientes com quadro compatível de dermatite de contato, testados por teste epicutâneo, demonstrou sensibilização ao timerosal em 10,2% dos casos⁷. Na nossa experiência, no entanto, a prevalência de positividade ao timerosal em 109 testes epicutâneos em pacientes com dermatite de contato foi de 36,7%⁸.

Apesar da elevada prevalência de positividade ao timerosal em testes epicutâneos, é sugerido que a importância clínica da sensibilidade à substância seja observada apenas em parte dos indivíduos, sobretudo em pacientes com problemas oftalmológicos^{3,9,10}. Tosti e Tosti (1988) avaliaram 36 pacientes com quadro de conjuntivite folicular alérgica de contato induzida pelo timerosal. Vinte e três utilizaram

colírios que continham timerosal e outros 13 usavam lentes de contato e utilizavam soluções com a substância. Todos os pacientes apresentaram teste epicutâneo positivo para timerosal e apenas um reagiu à solução oftálmica⁹.

Recentemente, atendemos em Bragança Paulista - SP, no Ambulatório de Alergia do Hospital da Universidade São Francisco, um rapaz LCS de 18 anos, encaminhado para avaliação de 'alergia a colírio', utilizado pelo oftalmologista por várias ocasiões 'para o ajuste da lente de contato'. Questionado quanto aos sintomas, referia quadro de prurido ocular e eritema conjuntival intensos, quando da utilização do colírio Fluoresceína 1% fabricado pela Allergan® Produtos Farmacêuticos Ltda (São Paulo), o qual, de acordo com informações do fabricante, contém em cada mililitro: 10 mg de fluoresceína sódica, 5,9 mg de cloreto de sódio e 0,1 mg de timerosal (concentração final de 0,01% de timerosal). O produto é utilizado no diagnóstico de úlceras corneanas e de outras lesões oculares, como contraste do fundo de olho e na adaptação de lente de contato. Vale ressaltar que a embalagem do produto não fornece referências ao conservante timerosal.

O teste epicutâneo de contato (*patch test*) foi então realizado no dorso do paciente com o timerosal em vaselina sólida a 0,05% (Alergofar®, Rio de Janeiro), colírio Fluoresceína 1% *in natura* e colírio diluído a 10% e a 1%, demonstrando na leitura de 72 horas, positividade extrema (+++) para o timerosal, positividade fortemente reatora (++) para o colírio *in natura*, baixa positividade (+) para o colírio a 10% e negativa para o colírio a 1%. Teste de punção (*prick test*) para a Fluoresceína 1% *in natura* não demonstrou reatividade.

Lembramos que embora a sensibilização à fluoresceína já tenha sido descrita¹¹, e apesar de não havermos testado a substância na forma isolada nesse paciente, não acreditamos que o mesmo tenha sensibilidade à fluoresceína devido a extrema positividade observada ao timerosal.

Assim, embora presente em algumas vacinas como para o vírus da hepatite B, sugere-se que a presença de sensibilidade ao timerosal não seja considerada uma contra-indicação ao uso dessas vacinas¹². No entanto, a presença da substância pode contribuir para o aparecimento de novas sensibilizações, sobretudo quando utilizado em testes intradérmicos. Assim, seu uso em cosméticos, medicamentos ou mesmo vacinas não mais se justifica, pois existem conservantes não mercuriais tão economicamente viáveis quanto o timerosal e significativamente menos sensibilizantes.

Celso H. de Oliveira

Murilo Rebechi

Paula C Quagliara

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade São Francisco - USF, Bragança Paulista, Brasil

Referências

1. <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=1486&word=>
2. <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=265&word=timerosal>

3. Guin JD. Practical contact dermatitis: a handbook for the practitioner. International Ed., 1995:812pp.
4. Trujillo MJ, de Barrio M, Rodriguez A, Moreno-Zazo M, Sanchez I, Pelta R et al - Piroxicam-induced photodermatitis. Cross-reactivity among oxicams. A case report. Allergol Immunopathol 2001; 29:133-6.
5. Mohammad AH, Cohen S, Hadi S. Patch testing: a retrospective analysis of 103 patients with emphasis on practical aspects for the clinician. Skin med 2005; 4:340-4.
6. Moller H. Why thimerosal allergy? Int J Dermatol 1980;19:29.
7. Pratt MD, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Fransway AF, Maibach HI et al - North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001-2002 study period. Dermatitis 2004; 15:176-83. Erratum in: Dermatitis. 2005 Jun;16(2):106.
8. Oliveira CH, Rebecchi M, Quagliara PC. Prevalência de positividade de teste de contato em serviço de alergia. Rev Bras Alerg Immunopatol 2005; 28 (Suppl 1):P27.S41.
9. Tosti A, Tosti G. Thimerosal: a hidden allergen in ophthalmology. Contact Dermatitis 1988; 18:268-73.
10. Freiman A, Al-Layali A, Sasseville D. Patch testing with thimerosal in a Canadian center: an 11-year experience. Am J Contact Dermat 2003; 14:138-43.
11. el Harrar N, Idali B, Moutaouakkil S, el Belhadji M, Zaghloul K, Amraoui A et al - Anaphylactic shock caused by application of fluorescein on the ocular conjunctiva. Presse Med 1996;25:1546-7.
12. Hessel L. Mercury in vaccines. Bull Acad Natl Med. 2003;187:1501-10.

Correspondência:

Celso Henrique de Oliveira
 Av. Orosimbo Maia, 570 – s/ 51
 13010-918 - Campinas - SP - Brasil
 Fone: 0XX-19-3233.5319
 Fax: 0XX-19-3236.5759
 E-mail: oliveira_ch@terra.com.br

Neurodermite: biópsias com *punch* e alergologistas

Prezado Editor,

O prurido cutâneo leva mais pacientes a consultórios médicos que qualquer outro sintoma de doença da pele¹. A neurodermite (líquen simples crônico) é uma dermatite crônica circunscrita, resultado do repetitivo ato de coçar e friccionar. Esse ato provoca o aparecimento de uma placa de epiderme espessada, liquenificada, com diâmetro variável, caracterizada por sulcos lineares cruzados. Em geral, localiza-se em áreas de fácil acesso das mãos, tais como: quadril, coxas, face anterior das pernas, região posterior do pescoço, vulva e escroto.

O estímulo pruriginoso original, usualmente, permanece indefinido: pode ser uma picada de inseto, roupas apertadas, dermatite de contato, seborréica ou psoríase. A dermatite atópica resulta em elevada possibilidade de desenvolver neurodermite². Uma vez estabelecido o ciclo de prurido-coçadura-liquenificação, faz pouca diferença qual foi o problema incitante inicial. Deve ser enfatizado que a coçadura dessas áreas liquenificadas nem sempre é desagradável, algumas vezes é "quase erótico", podendo, inclusive, ser prevalente em pacientes catalogados como ansiosos ou com personalidade "obsessiva"^{2,3}.

O insucesso no controle da doença e a possibilidade de o prurido localizado da pele ser interpretado como uma *manifestação alérgica*, os conduziria com maior frequência aos cuidados de alergologistas. Por outro lado, embora o diagnóstico clínico seja fundamental, o exame histopatológico poderia confirmar a suposição diagnóstica, especialmente

para aqueles com patologia crônica. Outrossim, quando as lesões não responderem à terapia, é indicada uma biópsia de pele⁴. Há tendência atual de conscientizar-se os alergologistas/imunologistas a realizarem biópsias com *punch*, orientando indicações e sua implementação. Assim, poderiam estar incluídos grupos como: vasculites, doenças vesículo-bolhosas, doenças do tecido conjuntivo, toxidade cutânea por drogas, erupções alérgicas por drogas, erupções cutâneas granulomatosas, doenças inflamatórias da epiderme e cartilagem, doenças inflamatórias do tecido cutâneo. Essa listagem foi parte de recente e interessante *workshop* da Academia Americana de Asma, Alergia e Imunologia (*Punch Biopsies: Indications and Implementation (2006)*)⁵. Chamou-nos a atenção o fato de os participantes terem realizado treinamento prático individual, usando "patas de porco descongeladas" previamente selecionadas e preparadas, para a biópsia com *punch* e a sutura do local. Suponha-se que tenha sido uma atitude inovadora!

O uso de *punch* com até 3mm de diâmetro, associando-se anestésico local com epinefrina a 1:200.000, praticamente dispensa a necessidade de sutura para hemostasia no local da biópsia. Destaca-se a importância de enviar as amostras para um **dermatopatologista experiente**, associadas a **história clínica adequada, descrição da lesão cutânea e um compreensivo diagnóstico diferencial**⁵. Provavelmente, nas práticas clínicas no Brasil, se adaptaria um "patologista muito experiente em pele". Isso poderia minimizar um desagradável fator de confusão.

A frequência da neurodermite na população geral é desconhecida, estima-se que 12% dos pacientes idosos com prurido crônico de pele possuem a doença². Geller & Mello Filho (1991) sugerem que consultorias alergológicas e dermatológicas, quando não bem conduzidas, aumentam a morbidade, tornando os pacientes mais frustrados, agravando os sintomas psíquicos já existentes⁶. Esses fatos levaram à seleção de prontuários de 78 indivíduos (de 1997 a 2005), com suposição diagnóstica clínica de neurodermite, associada a exame histológico de confirmação, realizado por um mesmo patologista. Os critérios de inclusão foram: ter sido atendido anteriormente por um ou mais médicos, recorrência das lesões mesmo com tratamentos instituídos, desconhecer o diagnóstico de sua doença.

As biópsias cutâneas foram executadas, utilizando-se um *punch* com diâmetro de 3mm e colocadas em solução com formol, fornecida pelo laboratório. A maioria delas pertencia a pacientes do sexo feminino (n=43 ou 55%), com idades entre 13 e 81 anos sendo a média de idade dos homens 48,4 anos (DP 17,1) e das mulheres 38,6 anos (DP 17,5). Nesse grupo, poucas vezes o *patch* teste para excluir possível dermatite de contato, foi necessário. Entretanto, dever-se-ia sempre estar atento à sensibilização por agentes tópicos usados, infecção associada e xerose cutânea.

Os corticosteróides de média e elevada potências são indicados topicamente; se falharem, podem ser usados sob curativo oclusivo e/ou tentar injeções intralesionais com acetone de triancinolona suspensão injetável diluída até (10mg/ml) que pode ser repetida a cada 2-3 semanas¹.

Os anti-histamínicos (por ex: Hidroxizina, Doxepina) podem diminuir o prurido e a ansiedade. O tratamento da pele seca deve ser sistematicamente revisado, principalmente nos idosos, assim como distúrbios tróficos da pele por transtornos vasculares. Entre os pacientes estudados, 18% estavam em uso e/ou iniciaram antidepressivos, tais como: Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina e Amitriptilina. A avaliação psiquiátrica deve ser considerada em casos especiais de ansiedade severa e/ou em ato de coçar compulsivo².

Até que ponto o resultado histológico, especialmente na neurodermite crônica, proporcionaria auto-confiança ao médico-assistente para a orientação/educação dos pacien-

tes? Afastaria temores infundados desses e seria uma “magia” adicional ao êxito do tratamento?. O *follow-up* desses indivíduos aponta que a hipótese pode ser verdadeira e merece futuros estudos, incluindo grupos controle. Apesar da terapia adequada, pode haver recorrência, em alguns casos, da doença e persistir como um transtorno benigno crônico⁴. A evolução atual, dos médicos e da medicina, admite a transformação de paradigmas. Os alergistas/imunologistas estão aptos a assumir áreas de patologias ligadas à especialidade, implementando, também, técnicas de diagnóstico, incluindo a realização de biopsias simples com *punch*.

Como cita Charlesworth, não é objetivo tentar encorajar alergologistas à prática de um dermatologista, porém aproveitar subsídios complementares no diagnóstico de doenças severas da pele inerentes à especialidade⁵. Provavelmente, em um futuro próximo, alguns aceitem essas novas tendências, iniciativas e desafios. Talvez, no nosso meio, elas iniciem pelos mais jovens!

Prof Dr Francisco M. Vieira

Professor Titular de Medicina

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade de Caxias do Sul

Referências

1. Hall JC. Sauer's Manual of skin diseases, 8ª ed, Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2000.
2. Lichen Simplex Chronicus [site na Internet]. Disponível : www.emedicine.com/DERM/topic_236.htm. Acessado : 23 de março de 2006.
3. Arndt KA, Bowers KE. Manual of dermatologic therapeutics, 6ª ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002.
4. Kramer EM, Honig PJ. Lesões intensamente pruriginosas. In Bondi EE, Jegasoty BV, Lazarus GS, ed. Dermatologia diagnóstico e tratamento. Porto Alegre: Artes Médicas Sul Ltda; 1993. p. 284-303.
5. Charlesworth EM, Beltrami VS. Punch biopsies: indications and implementations. Workshop on the 2006 Annual Meeting. March 3-7; Miami Beach FL, 2006.
6. Geller M, Mello Filho J. A propósito da neurodermatite. J Bras Med 1991; 60(1/2): 75-6, 79-80.

Correspondência:

Francisco M. Vieira

Rua D. José Baréa, 2005/501

95084-100 – Caxias do Sul – RS

Fone: 0XX-54-3222.8950

Fax: 0XX-54-3221.4934

E-mail: famvieira@hotmail.com