

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA EM IDADE PEDIÁTRICA –
ESTUDO RETROSPECTIVO DE 10 ANOS NO SERVIÇO DE
DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA DO CHUC**

Ana Catarina Lobo Maurício Cordeiro

Mestrado Integrado em Medicina – 6º Ano

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Email: ana_catarina_cordeiro@hotmail.com

FEVEREIRO/2016

ÍNDICE

RESUMO	3
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
OBJETIVO	6
MATERIAL E MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
1. Caracterização da população de doentes estudados em idade pediátrica.....	9
2. Reatividade dos testes epicutâneos em idade pediátrica	11
3. Principais alérgenos positivos	13
4. Relevância das reações positivas.....	16
5. Contributo dos testes epicutâneos para o diagnóstico final.....	18
GALERIA DE IMAGENS.....	19
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

RESUMO

A dermatite de contacto alérgica era considerada pouco frequente em idade pediátrica. Contudo, nos últimos anos tem havido um interesse crescente neste tema com novas publicações associadas a um aparente aumento da sua prevalência. Tal pode ser devido ao facto da exposição a alergénios de contacto ser feita mais precocemente, tornando as crianças mais cedo sensibilizadas e com maior probabilidade de desenvolverem reações cutâneas numa nova exposição, ou à mais ampla utilização de testes epicutâneos, cruciais ao diagnóstico desta patologia.

Neste estudo, foram analisados os processos clínicos dos doentes de idade pediátrica (<18 anos) que efetuaram testes epicutâneos entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2014 na Unidade de Alergologia de Contacto do Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Foram avaliados parâmetros como o sexo, idade, presença de história pessoal e familiar de atopia, localização principal da dermatose, testes positivos dentro ou fora da série básica e sua relevância, suspeita de diagnóstico e diagnóstico final.

Durante os 10 anos do estudo foram avaliados 106 doentes em idade pediátrica (3,64% do total de doentes testados), 68 (64,2%) do sexo feminino e 38 (35,8%) do sexo masculino, 4 (3,77%) com idades compreendidas entre os 3 e 5 anos, 28 (26,42%) entre os 6 e 11 anos e 74 (69,81%) entre os 12 e 17 anos. Dos doentes testados 52,8% referiam história pessoal de atopia e a principal suspeita de diagnóstico que levou à realização da maioria dos testes epicutâneos foi o eczema de contacto (55,7%). A face e o pescoço foram a localização mais comum (36,8%). Dos 106 doentes, apenas 48,1% revelaram positividade aos testes efetuados, a maioria do sexo feminino. O alergénio mais comum foi o sulfato de níquel com uma prevalência de 18,9% do total dos doentes, mas sem testes positivos nos últimos dois anos.

Podemos comprovar que, de facto, a dermatite de contacto alérgica (DCA) é uma patologia relativamente comum nas crianças e que a sua prevalência aumenta com a idade. Apesar do sulfato de níquel ter sido o alergénio mais frequentemente encontrado, a ausência de testes positivos nos últimos dois anos poderá querer indicar que a Diretiva da União Europeia que restringe o uso de níquel em vários objetos estará a surtir algum efeito.

A DCA em idade pediátrica pode ter importantes repercussões futuras sendo importante que, além das medidas preventivas gerais, o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível.

PALAVRAS-CHAVE Dermatite de contacto; Crianças; Alergénios; Testes epicutâneos; Sulfato de níquel.

ABSTRACT

Allergic contact dermatitis was considered infrequent in children. However, in recent years an increasing interest in this field has been associated with an apparent increase in its prevalence, which may be due to earlier exposure and earlier sensitization of children to contact allergens, with greater probability of developing skin reactions in a new exposure. Otherwise, the wider use of patch tests, which are crucial to the diagnosis of this pathology, may reveal more cases.

In this study, we evaluated the medical records of pediatric patients (<18 years) who were patch tested between January 2005 and December 2014 at the Contact Allergy Unit of the Department of Dermatology and Venereology University Hospital of Coimbra. Parameters such as sex, age, presence of personal and family history of atopy, main location of the dermatitis, reactive allergens within the baseline or complementary test series, suspected and final diagnosis were analyzed.

During the 10 years of study, 106 paediatric patients were tested (3,64% of all patients), 68 (64,2%) females and 38 (35,8%) males, 4 (3,77%) aged ≤ 5 years, 28 (26,42%) between 6-11 years and 74 (69,81%) between 12-17 years. Among tested patients 52,8% reported a personal history of atopy and the primary suspected diagnosis leading to patch testing was contact eczema (55,7%). The face and neck were the most common location (36,8%). Only 48,1% showed positive patch tests, mostly girls. The most common allergen was nickel sulfate with a prevalence of 18,9%, but no positive tests to nickel were observed in the last 2 years.

We observed that in fact allergic contact dermatitis (ACD) is a relatively common disease in children and its prevalence increases with age. Although nickel sulfate was still the most frequent allergen, the absence of positive reactions in the last two years may indicate that the European Directive that restricts its use in various objects is having some effect on nickel sensitization.

ACD in children may have important future implications and it is therefore important that, apart from prevention, the diagnosis is made as early as possible.

KEYWORDS Contact dermatitis; Children; Allergens; Patch tests; Nickel sulfate

INTRODUÇÃO

A dermatite de contacto alérgica era considerada até há poucos anos uma doença rara na infância. Existia a ideia de que as crianças seriam menos expostas aos alérgenos de contacto e que o seu sistema imune, por ser mais imaturo, seria menos susceptível à sensibilização. Contudo, nos últimos anos esse facto tem vindo a ser contestado uma vez que o número de casos descritos em crianças e adolescentes tem vindo a aumentar.¹

A dermatite de contacto é uma doença inflamatória da pele causada pela exposição a agentes químicos ambientais, habitualmente por contacto direto com a pele, e que pode ser distinguida principalmente em dois tipos - a dermatite de contacto irritativa (DCI) e a dermatite de contacto alérgica (DCA).

A DCI é uma doença cutânea imuno-inflamatória mas sem envolvimento de resposta imune específica a uma substância química. Ocorre frequentemente na sequência de disfunção da barreira epitelial e exposição das células da epiderme a agentes irritativos capazes de ativar uma resposta inflamatória e imunitária inata da pele. A DCA resulta habitualmente de uma reação de hipersensibilidade retardada mediada por células T (tipo IV) induzida pela exposição a alérgenos de contacto. Estas substâncias designam-se por haptenos, têm baixo peso molecular e geralmente não são antigénicas por si só, adquirindo essa propriedade após ligação a proteínas da epiderme.² A DCA desenvolve-se em indivíduos predispostos e envolve um mecanismo imunológico que requer uma fase de sensibilização sem tradução clínica em que os alérgenos são apresentados ao sistema imune pelas células de Langerhans e outras células dendríticas da pele levando à ativação e proliferação de linfócitos que reconhecem especificamente o alérgeno. Nos indivíduos sensibilizados, a reexposição da pele ao alérgeno em doses adequadas é seguida por uma fase de elicitação resultante da infiltração da derme e epiderme por linfócitos específicos do alérgeno e outras células, traduzindo-se numa doença cutânea inflamatória – o eczema ou dermatite.

A apresentação clínica da DCA é semelhante em crianças e adultos. Na sua forma clássica aguda é caracterizada por um eczema pruriginoso habitualmente com uma configuração semelhante à forma/área de exposição do agente desencadeante, muitas vezes uma forma geométrica ou linear, com eritema, edema e pápulas que coalescem em placas sobre a qual podem surgir vesículas e exsudação. Se a exposição ao alérgeno se prolongar as lesões cutâneas tornam-se crónicas podendo evoluir para descamação e fissuras cutâneas e/ou liquenificação.³⁻⁵

Nos adultos, a sensibilidade para alérgenos de contacto observa-se em cerca de 10-20% da população, mas a exata prevalência e incidência nas crianças é ainda desconhecida e

difícil de quantificar.^{3,4,6} Tal como os adultos, todas as crianças, atópicas ou não, podem sensibilizar-se a agentes ambientais ou a qualquer outro agente que entre em contacto prolongado com a pele.

Os *patch tests* ou testes epicutâneos são o procedimento standard para diagnosticar uma alergia de contacto que resulte de uma hipersensibilidade de tipo IV. Estes devem ser feitos em todos os doentes nos quais há suspeita de DCA ou a necessidade de exclusão desta patologia, independentemente por exemplo, da idade ou da localização das lesões cutâneas. Nas crianças, estes testes são seguros e têm as mesmas indicações que nos adultos.⁷

Sendo uma causa frequente de eczema, a DCA tem grande impacto a nível socioeconómico e a nível pessoal. Apesar do seu início na infância e adolescência, poderá vir a ter grandes implicações na vida adulta e no futuro profissional e/ou ocupacional destas crianças. A falta de informação mais específica e concreta sobre a DCA em idade pediátrica foi o motivo para a realização deste trabalho.

OBJETIVO

O objetivo principal deste trabalho será avaliar as características e causas da DCA em crianças e adolescentes para contribuir para uma melhor percepção do impacto e da prevalência da DCA nesta faixa etária, bem como detetar algumas modificações ao longo dos 10 anos do estudo.

Para este efeito pretende-se analisar os dados referentes aos pacientes com menos de 18 anos de idade que efetuaram testes epicutâneos no serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, perceber qual a localização mais frequente da dermatite que motivou a realização dos testes, o tipo de lesões cutâneas, a sua relação com a idade e o sexo, a influência da história de atopia, quer pessoal quer familiar, quais os alérgenos que mais comumente causaram respostas positivas nesta população e a sua relevância para o desenvolvimento de DCA e a evolução destes parâmetros ao longo dos 10 anos de estudo. Pontualmente, estes dados foram comparados com o total de pacientes testados no mesmo período e no mesmo serviço.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos de todos os doentes em idade pediátrica (<18 anos) que efetuaram testes epicutâneos de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2014 na Consulta da Unidade de Alergologia de Contacto do Serviço de Dermatologia e Venereologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Para cada doente foram avaliados os seguintes parâmetros: sexo, idade, presença de história pessoal de atopia - eczema atópico, asma e/ou rinite alérgicas -, presença de história familiar de atopia, localização principal da dermatite e diagnóstico clínico que motivou a realização dos testes epicutâneos, quais os alérgenos com testes positivos (reação + ou mais intensa), reatividade dentro e/ou fora da série básica de alérgenos, relevância das reações positivas e diagnóstico final.

Em todos os doentes foi testada a série padrão de alérgenos do Grupo Português de Estudo de Dermatites de Contacto com adaptações locais (Tabela 1) e, quando necessário, outras séries complementares ou alérgenos específicos. Só muito pontualmente, e por limitação de espaço no dorso dos pacientes, houve necessidade de reduzir o número de alérgenos testados. O material utilizado para realizar os testes foi adquirido à Chemotechnique Diagnostics[®], Vellinge, Suécia ou à Trolab Allergens[®], Smartpractice Europe GmbH, Alemanha. Foram tidas em conta as características específicas de cada alérgeno, nomeadamente no que diz respeito ao veículo e concentrações standardizadas. Os alérgenos colocados preferencialmente em câmaras de alumínio de 8 mm (Finn Chambers[®] in scanpor tape, Smartpractice Europe GmbH, Alemanha), foram aplicados na parte superior do dorso. A primeira leitura foi realizada no dia 2 (D2) ou D3 e a segunda leitura entre os D4 e D7, utilizando os critérios do International Contact Dermatitis Research Group (Tabela 2).⁷

Na avaliação dos resultados utilizou-se o SPSS-Statistics versão 20.0. Foram determinadas estatísticas descritivas, medidas de tendência central e de dispersão.⁸ A comparação de proporções foi feita através do teste do X² (Qui-Quadrado). Foi também utilizado um teste não paramétrico, o teste de Kruskal-Wallis (para três ou mais amostras independentes). O valor *p* igual ou inferior a 0,05 foi considerado significativo. Retiraram-se ainda gráficos de barras.

Tabela 1. Série Padrão de Alergénios utilizada na maioria dos doentes

	Alergénio	Concentração e veículo
1	Dicromato de potássio	0,5% vas*
2	p-fenilenodiamina base	1% vas
3	Mistura de tiurans	1% vas
4	Sulfato de neomicina	20% vas
5	Cloreto de cobalto	1% vas
6	Mistura de caínas III (benzo-,cincho-,tetracaina)	10% vas
7	Sulfato de níquel	5% vas
8	Azul disperso 106	1% vas
9	Colofónia	20% vas
10	Parabenos	16% vas
11	Isopropil – p-fenilenodiamina	0,1% vas
12	Álcoois de lanolina	30% vas
13	Mistura de perfumes II	14% vas
14	Resina epóxida	1% vas
15	Bálsamo do Perú	25% vas
16	Resina formol-b-fenol-p-t-	1% vas
17	Mercaptobenzotiazol	2% vas
18	Formaldeído	1% água
19	Mistura de perfumes I	8% vas
20	Mistura de lactonas	0,1% vas
21	Metilsotiazolinona (MI)**	0,05% água
22	Pivalato de tixocortol	1% vas
23	Metilisotiazolinona/Clorometilisotiazolinona	0,1% água
24	Timerosal	1% vas
25	Quaternium 15	1% vas
26	Mistura de mercapto	2% vas
27	Budesonido	0,01% vas
28	Diazolidinilureia (Germal II)	2% vas
29	MDBGN – Dibromodicianobutano	0,3% vas
30	17-butirato de hidrocortisona	0,1% vas
31	Amerchol L101	50% vas
32	Lyril-Hidroximetilpentilciclohexano-carboxaldeído	5% vas
33	Mistura de carbamatos	3% vas
34	Laranja disperso 3	1% vas
35	Imidazolidinilurea	2% vas

*vas - vaselina

**até 2012 em vez da metilisotiazolinona foi testado o cloreto de mercúrio amoniacal a 1% vas

Tabela 2. Critérios de Leitura do ICDRG ⁷

Símbolo	Morfologia	Avaliação
-	Sem reação	Reação negativa
?+	Eritema discreto, sem infiltração	Reação duvidosa
+	Eritema, infiltração, possíveis pápulas	Reação positiva fraca
++	Eritema, infiltração, pápulas, vesículas	Reação positiva forte
+++	Eritema intenso, infiltração, vesículas coalescentes	Reação positiva extrema
IR	Várias morfologias	Reação irritativa

RESULTADOS

1. Caracterização da população de doentes estudados em idade pediátrica

Durante os 10 anos e num total de 2909 consultas da Unidade de Alergologia de Contacto do Serviço de Dermatologia e Venereologia dos HUC foram estudados 106 (3,64%) doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 17 anos. A média de idades foi de 13,01 anos (desvio padrão de 3,613), com 4 (3,77%) dos doentes com idades compreendidas entre os 3 e os 5 anos, 28 (26,42%) entre os 6 e os 11 anos e 74 (69,81%) entre os 12 e os 17 anos. Do total de casos em idade pediátrica, 68 eram do sexo feminino (64,2%) e 38 do sexo masculino (35,8%). Ao longo dos 10 anos, o número de casos por ano em idade pediátrica rondou os 3%, destacando-se o ano de 2010 em que o total de casos abaixo dos 18 anos representou cerca de 6,76% do total de consultas (Tabela 3).

Tabela 3. Total de casos e total de casos em idade pediátrica estudados em cada ano, ao longo dos 10 anos de estudo

Ano	Total de casos estudados	Total de casos em idade pediátrica	% casos em idade pediátrica em cada ano
2005	206	6	2,91%
2006	257	9	3,5%
2007	275	10	3,64%
2008	309	11	3,55%
2009	342	10	2,92%
2010	296	20	6,76%
2011	276	9	3,26%
2012	337	8	2,37%
2013	301	11	3,65%
2014	310	12	3,87%
Total	2909	106	3,64%

Verificou-se a existência de atopia pessoal em cerca de 56 doentes correspondendo a 52,8% do total. Cerca de 34% das crianças tinham eczema atópico, 20,8% sofria de asma e 21,7% de rinite alérgica (Tabela 4). A maior prevalência de atopia registou-se no sexo feminino (57,4%) e nas idades compreendidas entre os 12 e os 17 anos (52,7%) (Tabela 5).

Tabela 4. Manifestações clínicas de atopia pessoal

Atopia pessoal	Frequência		%
Não	50		47,2%
Sim	56		52,8%
	Eczema atópico*	36	34%
	Asma*	22	20,8%
	Rinite*	23	21,7%

*o número total não corresponde à soma do número de doentes com atopia pois há alguns doentes que apresentam mais do que uma patologia atópica.

Tabela 5. Relação da atopia pessoal com a idade e sexo

Com atopia		Frequência	%
Idade	3-5 anos	1	25%
	6-11 anos	16	57,1%
	12-17 anos	39	52,7%
Sexo	Feminino	39	57,4%
	Masculino	17	44,7%

Na consulta, as suspeitas de diagnóstico que motivaram a realização dos testes recaíram maioritariamente no eczema de contacto representando mais de metade dos casos (55,7%), sendo suspeitos os medicamentos tópicos, cosméticos, metais, adornos, tintas capilares, tatuagens, calçado e material de desporto (caneleiras ou luvas de proteção no futebol ou óculos de proteção para natação) (Tabela 6).

Tabela 6. Diagnósticos que motivaram a realização dos testes

Suspeita	Frequência	%
Eczema atópico e suspeita de eczema de contacto	28	26,4%
Suspeita de eczema de contacto	59	55,7%
Exantema medicamentoso	16	15,1%
Eczema desidrótico	3	2,8%
Total	106	100%

Quanto à localização das lesões, a face e pescoço foram os locais mais afetados, representando 36,8% do total de casos, seguidos das mãos que representaram 19,8% do total e da dermatite de localização disseminada que correspondeu a 17%. Não se verificou diferença significativa da localização das lesões conforme os grupos de idade ($p>0,05$) (Tabela 7, Gráfico 1).

Tabela 7. Localização das lesões consoante os grupos etários

Localização	Grupos de idade			Total	%
	3-5 anos	6-11 anos	12-17 anos		
Couro cabeludo	0	0	3	3	2,8%
Face e pescoço	1	8	30	39	36,8%
Tronco	0	2	3	5	4,7%
Mamilo	0	0	2	2	1,9%
Periumbilical	0	0	4	4	3,8%
Membros superiores	0	2	2	4	3,8%
Mãos	0	7	14	21	19,8%
Membros inferiores	0	4	2	6	5,7%
Pés	1	2	1	4	3,8%
Disseminado	2	3	13	18	16,9%
Total	4	28	74	106	100%

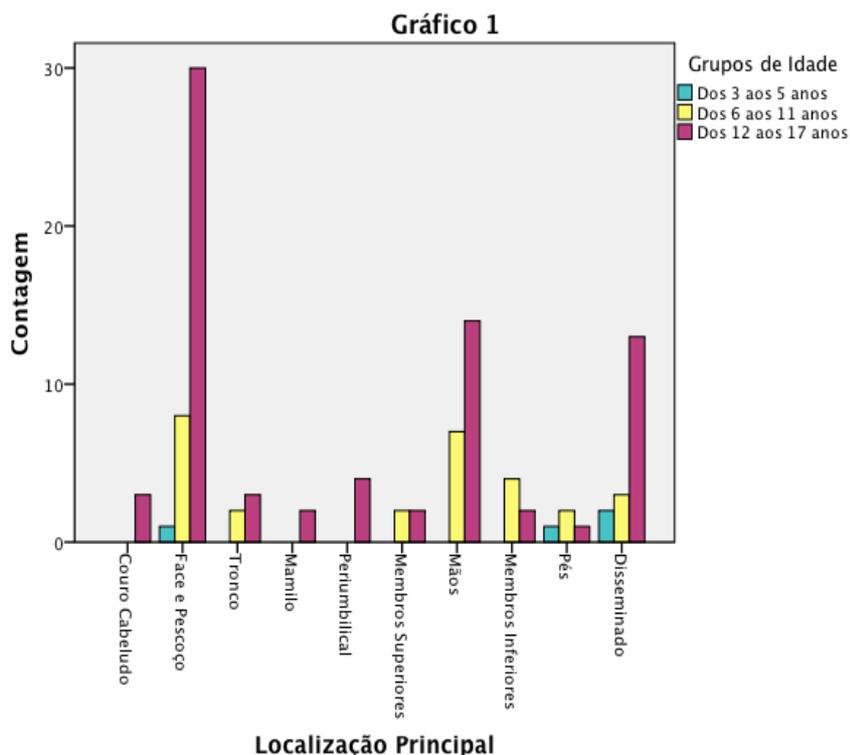


Gráfico 1. Localização principal das lesões cutâneas consoante os grupos etários

2. Reatividade dos testes epicutâneos em idade pediátrica

Obtivemos pelo menos um teste positivo (no mínimo com eritema e infiltração da área do teste) em 51 dos 106 doentes testados (48,1%), não se detetando qualquer reação positiva em 55 (51,9%) casos. Trata-se de uma percentagem de doentes reativos inferior ao total de doentes de todas as idades testados neste período (69,1%) na mesma consulta. No ano de 2005 obtivemos uma maior percentagem de testes positivos (83,33%) uma vez que 5 dos 6 doentes testados revelaram positividade.

Verificámos testes positivos em 39 das 68 raparigas testadas (53,4%) e em 12 dos 38 rapazes (31,6%), sendo a positividade dos testes epicutâneos significativamente mais frequente no sexo feminino ($p < 0,05$) (Tabela 8, Gráfico 2).

Tabela 8. Resultado dos testes epicutâneos consoante o sexo (%)

Sexo	Teste positivo	Teste negativo
Feminino	53,4%*	42,6%
Masculino	31,6%	68,4%

*diferença significativa ($p < 0,05$)

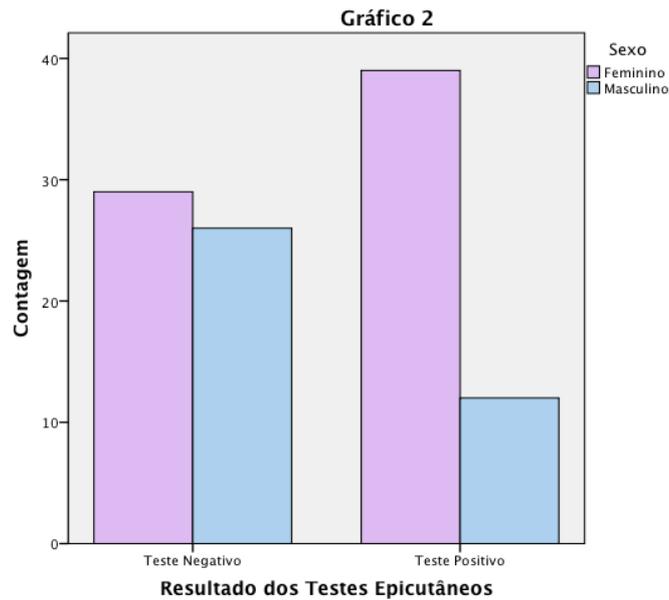


Gráfico 2. Resultado dos testes epicutâneos consoante o sexo

Não se verificaram diferenças significativas na positividade dos testes em relação às idades dos doentes ($p > 0,05$) (Tabela 9, Gráfico 3). Não houve também diferença significativa entre a idade média dos pacientes com testes positivos ($13,29 \pm 3,45$) e testes negativos ($12,75 \pm 3,70$).

Foi encontrada positividade em 55,4% dos doentes com atopia e em 40% dos doentes sem atopia pessoal (Tabela 10).

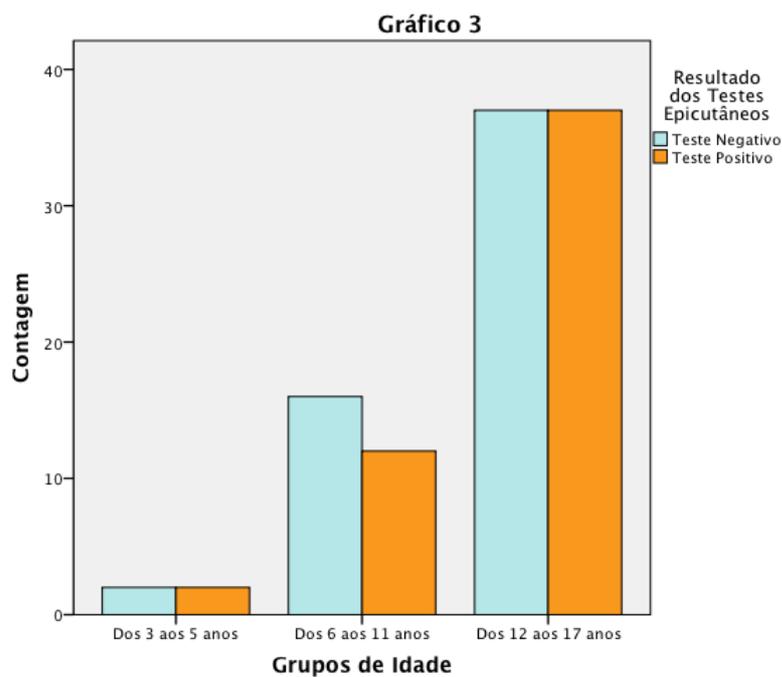


Gráfico 3. Resultado dos testes epicutâneos consoante os grupos de idade

Tabela 9. Resultado dos testes epicutâneos consoante os grupos etários (%)

Grupos etários	Testes positivos	Testes negativos
3-5 anos	50%*	50%
6-11 anos	42,9%*	57,1%
12-17 anos	50%*	50%

*diferença não significativa ($p>0,05$)

Tabela 10. Resultado dos teste epicutâneos em doentes com e sem atopia pessoal

	Teste positivo	Teste negativo	Total
Com atopia	31	25	56
	55,4%	44,6%	100%
Sem atopia	20	30	50
	40%	60%	100%

3. Principais alergénios positivos

Dos 51 doentes com positividade nos testes epicutâneos, 23 (45%) reagiram a apenas um alergénio, 10 (19,6%) a dois alergénios e 18 (35,4%) a três ou mais de três alergénios, sendo que 12 doentes (23,5%) reagiram apenas a alergénios fora da série básica.

Os diferentes alergénios com reações positivas são descritos nas tabelas seguintes, divididos pelos alergénios pertencentes à série básica (Tabela 11) e pelos alergénios fora da série básica testados especificamente em determinados doentes (Tabela 12).

Os principais alergénios responsáveis pelas provas positivas e que pertencem à série básica foram o sulfato de níquel (20), o cloreto de cobalto, a parafenilenodiamina e a mistura de caínas (5 cada) e o timerosal (4) e fora da série básica, o cloreto de paládio (5) e a p-toluenodiamina, o Zovirax creme® e o verniz das unhas (3 cada).

A reatividade ao sulfato de níquel ocorreu em 20 doentes correspondendo a 39,2% do total de doentes pediátricos com testes positivos e 18,9% do total de doentes pediátricos testados, uma percentagem inferior à observada na população de todas as faixas etárias testada em igual período no mesmo serviço (26,9%). A reatividade ao níquel foi significativamente superior no sexo feminino (15/68 – 22,1%) em comparação ao sexo masculino (5/38 -13,2%), tal como na população total testada em que 33,96% das mulheres reagiram ao níquel enquanto tal ocorreu apenas em 9,03% dos homens. A frequência da reatividade ao sulfato de níquel na idade pediátrica não variou significativamente ao longo dos anos, embora nos últimos dois anos não se tenha registado qualquer teste positivo a este alergénio (Tabela 13, Gráfico 4).

O cloreto de cobalto foi positivo em 5 crianças, 2 do sexo masculino e 3 do sexo feminino, em associação com o níquel em 4 delas. A p-fenilenodiamina (PPD) com 5 testes

positivos, representando 4,7% dos doentes testados, foi reativa apenas no sexo feminino. A mistura de caínas III, contendo benzocaína, tetracaína e cinchocaína, foi também positiva em 5 casos (4,7%), todos do sexo feminino e em 3 casos associada a reação positiva à PPD. Obtivemos 4 testes positivos ao timerosal e 3 ao mercúrio amoniacal, mas este não foi testado nos últimos 2 anos. Destacamos ainda 3 casos positivos à metilistiazolinona testada apenas nos últimos 2 anos e a outros conservantes como o formaldeído (3) ou às moléculas que libertam formaldeído: imidazolidinilureia (3), diazolidinilureia (3) e quaternium 15 (1) (Tabela 11).

Tabela 11. Alergénios testados dentro da série básica

Alergénio testado	Nº e percentagem de doentes com teste positivo consoante o sexo					Percentagem em relação ao número de doentes testados (N=106)	Percentagem em relação ao número de doentes com testes positivos (N=51)
	M	F	T	%M	%F		
Sulfato de níquel	5	15	20	13%	22%	18,9%	39,2%
Cloreto de cobalto	2	3	5	5,3%	4,4%	4,7%	9,8%
p-fenilenodiamina	0	5	5	0%	7,4%	4,7%	9,8%
Mistura de caínas III	0	5	5	0%	7,4%	4,7%	9,8%
Timerosal	0	4	4	0%	5,9%	3,8%	7,8%
Laranja disperso 3	0	3	3	0%	4,4%	2,8%	5,9%
Formaldeído	1	2	3	2,6%	2,9%	2,8%	5,9%
Diazolidinilureia	2	1	3	5,3%	1,5%	2,8%	5,9%
Imidazolidinilureia	2	1	3	5,3%	1,5%	2,8%	5,9%
Mistura de Perfumes	1	2	3	2,6%	2,9%	2,8%	5,9%
Metilistiazolinona/ clorometilistiazolinona	1	2	3	2,6%	2,9%	2,8%	5,9%
Dicromato de potássio	1	1	2	2,6%	1,5%	1,9%	3,9%
Isopropil – p-fenilenodiamina	0	2	2	0%	2,9%	1,9%	3,9%
Amerchol L101	0	2	2	0%	2,9%	1,9%	3,9%
Álcoois de lanolina	0	1	1	0%	1,5%	0,9%	1,96%
Quartenium 15	0	1	1	0%	1,5%	0,9%	1,96%
Bálsamo de Peru	0	1	1	0%	1,5%	0,9%	1,96%
Cloreto de mercúrio amoniacal*	1	2	3	4%	3,4%	3,6%	6,67%

*Só foi testado sequencialmente até 2012, num total de 83 doentes, 45 dos quais com pelo menos um teste positivo
M-Masculino, F-Feminino, T-Total

Nota: não encontramos testes positivos aos seguintes alérgenos: mistura de tiurans, sulfato de neomicina, azul disperso 106, colofónia, parabens, resina epóxida, resina formol-butyl-fenol-para-terciária, mercaptobenzotiazol, mistura de lactonas, pivalato de tixocortol, mistura de mercapto, budesonido, metildibromoglutaronitrilo (dibromodicianobutano), 17-butilato de hidrocortisona, liral e mistura de carbamatos.

Dos alérgenos reativos fora da s3rie b3sica, o cloreto de pal3dio foi positivo em 4 casos no sexo feminino e 1 no sexo masculino, sempre em associa33o ao sulfato de n3quel, e a p-toluenodiamina e outras aminas de tintas capilares foram positivas em 3 casos em conjunto com rea33o 3 PPD da s3rie b3sica. Os outros testes positivos exclusivamente fora da s3rie b3sica foram determinantes para se chegar ao diagn3stico final, nomeadamente nos casos que envolviam rea333es a medicamentos quer t3picos quer sist3micos (Tabela12).

Tabela 12. Testes epicut3neos positivos fora da s3rie b3sica

	Alerg3nio Testado	N3 de doentes com teste positivo
Metais/adornos	Pal3dio	5
	Sulfato de cobre	1
Medicamentos T3picos (incluindo os produtos comerciais usados pelos doentes)	Cloranfenicol	1
	Polimixina	1
	3cido fus3dico	1
	Polivinilpirrolidona	1
	Nitrato de econazol	1
	Zovirax	3
	Aciclosina	2
	Fenivir	1
	Viru merz	1
	Etofenamato	1
	Halibut stick labial	1
	Pr3polis	1
	Medicamentos Sist3micos	Carbamazepina
Vancomicina		1
Flucloxacilina		1
Dicloxacilina		1
Cefotaxima		1
Tintas capilares	p-toluenodiamina	3
	o-nitro-PPD	1
	3-aminofenol	1
	p-amino-fenol	1
Cosm3ticos	3lcool cet3lico	1
	Galato de octilo	1
	Cocamidopropilbetaina	1
	Abitol	1
	Metabissulfito de s3dio	1
	Menthol	1
Cosm3ticos pr3prios	Baton labial	2
	Verniz unhas	3

Tabela 13. Evolução da positividade para o Sulfato de Níquel nos 10 anos de estudo

Ano	Feminino		Masculino		Total	Porcentagem
	N	%	N	%		
2005	4	5,9%	0	0%	4	20%
2006	2	2,9%	1	2,6%	3	15%
2007	1	1,5%	0	0%	1	5%
2008	2	2,9%	0	0%	2	10%
2009	1	1,5%	1	2,6%	2	10%
2010	3	4,4%	1	2,6%	4	20%
2011	1	1,5%	1	2,5%	2	10%
2012	1	1,5%	1	2,5%	2	10%
2013	0	0%	0	0%	0	0%
2014	0	5%	0	0%	0	0%
Total	15	22%	5	13%	20	100%

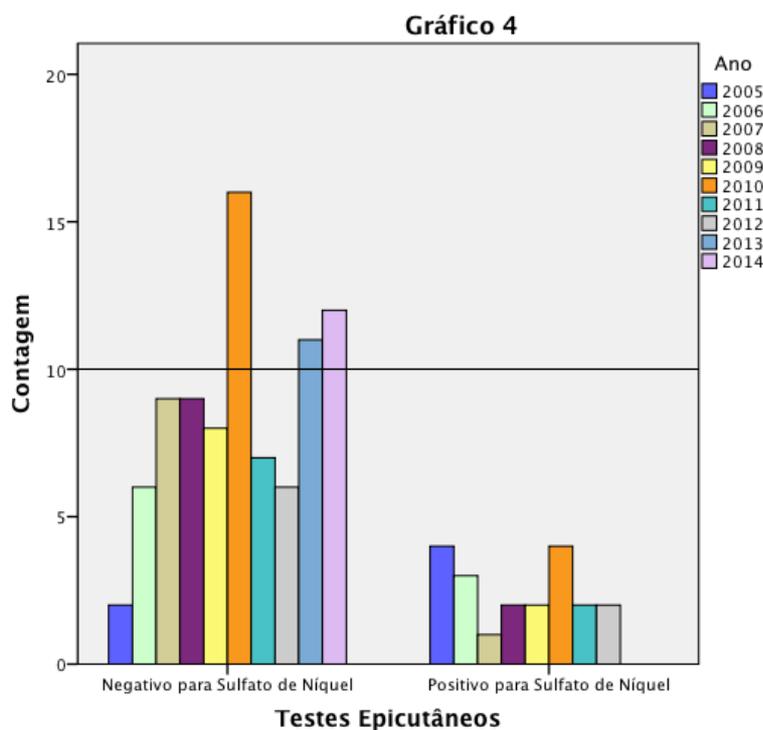


Gráfico 4. Variação da positividade ao níquel nos testes epicutâneos nos 10 anos do estudo

4. Relevância das reações positivas

A grande maioria dos testes positivos foi considerado relevante para a dermatose que motivou a realização dos testes ou explicavam episódios prévios de eczema, considerando-se por isso, também relevantes. Obtivemos vários casos de múltiplas reações positivas no

mesmo paciente, explicáveis por reações cruzadas ou sensibilização concomitante a alergénios semelhantes e com igual distribuição, nomeadamente 5 casos entre metais (níquel, paládio e cobalto), 5 casos em alérgenos do grupo para-amino (PPD, mistura de caínas, isopropil-PPD, Laranja disperso 3, p-tolueno diamina,) e 3 entre o formaldeído e os seus libertadores (imidazolidinilureia, diazolidinilureia e quaternium 15) (Tabela 14).

As reações ao níquel, cobalto e paládio foram consideradas relevantes em 90% dos casos, mas na sua maioria com relevância passada (10). Em 8 doentes explicavam a localização das lesões e estavam relacionadas com adornos ou peças metálicas do vestuário (6) ou ainda com material de ortodôncia (2) (Fig.1 e 4). Das 5 reações positivas à PPD 4 foram consideradas relevantes e relacionadas com tintas capilares e/ou tatuagens temporárias (Fig.5 e 6). Nas diferentes reações positivas a perfumes e conservantes estes constituintes foram identificados frequentemente em medicamentos, cosméticos ou produtos de higiene pessoal (Tabela 14).

Tabela 14. Testes positivos na série básica e relevância atual ou passada

Alergénio testado	Testes positivos (n)	Reações relevantes (n)*	Causas das reações
Sulfato de níquel	20	18	Adornos, peças vestuário, aparelho de ortodôncia (2)
Cloreto de cobalto	5	4	
p-fenilenodiamina (PPD)	5	4	Tintas capilares (3) e/ou Tatuagem temporária (2)
Mistura de caínas III	5	0	3 RX com PPD
Laranja disperso 3	3	3	Tintas capilares (3) possível RX com PPD
Isopropil-p-fenilenodiamina	2	0	RX como PPD por alergia a tintas capilares
Timerosal	4	0	Relação possível com vacinação
Formaldeído	3	3	Conservantes à base de formaldeído presentes em cosméticos
Diazolidinilureia	3		
Imidazolidinilureia	3		
Quartenium 15	1		
Mistura de perfumes	3	1	Desodorizante
Metilsotiazolinona/ clorometilsotiazolinona	3	3	Cosméticos e produtos de higiene pessoal
Dicromato de potássio	2	1?	Dispositivo de proteção no futebol
Amerchol L101	2	2	Medicamentos tópicos e/ou cosméticos
Álcoois de lanolina	1		
Bálsamo de Peru	1	1	Medicamentos tópicos
Cloreto de mercúrio amoniacal	1	0	RX timerosal

*foram consideradas tanto as relevâncias atuais como as passadas; RX – reações cruzadas

5. Contributo dos testes epicutâneos para o diagnóstico final

Após a realização dos testes epicutâneos, estabeleceu-se o diagnóstico final com base na história clínica, na suspeita de diagnóstico, no resultado dos testes e na relevância das reações positivas.

Dos 59 pacientes com suspeita de eczema de contacto em 30 (50,8%) identificámos o agente responsável e pudemos estabelecer como diagnóstico final DCA.

Em 40 das crianças o diagnóstico final foi eczema atópico, associado a DCA em 7 doentes e DCI em 5, mas em 28 casos (26,4%) não foram identificados alergénios de contacto no teste epicutâneo ou outros factores exógenos de agravamento do eczema atópico.

Referimos, sobretudo entre estas crianças com eczema atópico ou com forte suspeita de DCA, 4 jovens com eczema periocular que relacionavam com o uso de óculos de proteção para a piscina (Fig.3), 3 com eczema da face anterior das pernas desenhando o contacto com as caneleiras de proteção do futebol (Fig.2) e 2 com dermatite das mãos que atribuíam às luvas de guarda-redes, nos quais não identificámos alergénios relevantes. Nestes casos foi assim considerada a possibilidade de um factor irritante exógeno como causa de dermatite de contacto irritativa (DCI) ou como agravamento do eczema atópico (Eczema atópico+DCI).

O segundo diagnóstico final mais frequente foi DCA em 23 doentes (21,7% dos casos) destacando os casos por medicamentos tópicos (antifúngicos e antivíricos), cosméticos e por metais (cintos, brincos e peças de vestuário) (Tabela 15).

Treze jovens efetuaram testes para estudo de exantema medicamentoso tendo sido comprovada a imputabilidade clínica em 4 casos (30,8%), nomeadamente à carbamazepina, cefotaxima, vancomicina e flucloxacilina, este último com teste positivo também à dicloxacilina.

Tabela 15. Diagnósticos finais

Diagnóstico final	Frequência	%
Eczema atópico	28	26,4%
Eczema atópico+DCA	7	6,6%
Eczema atópico+DCI	5	4,7%
DCA	23	21,7%
DCI	12	11,3%
Exantema medicamentoso	13	12,3%
Outros	18	17%
Total	106	100%

GALERIA DE IMAGENS



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

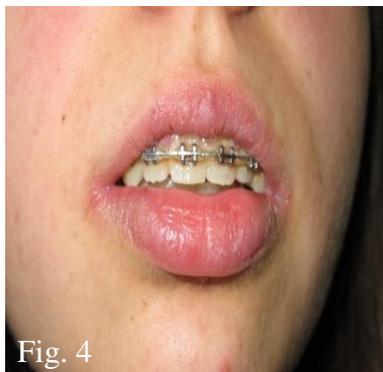


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6



Fig. 7

Legenda:

Figura 1. DCA ao sulfato de níquel

Figura 2. Eczema de contacto às caneleiras

Figura 3. Eczema periocular

Figura 4. Queilite por aparelho de ortodôncia

Figuras 5 e 6. DCA a tatuagem provisória

Figura 7. Teste epicutâneo positivo a mentol, componente da pasta de dentes Arthrodont utilizada pelo doente.

Fonte: todas as fotografias foram cedidas pela Unidade de Alergologia dos CHUC

DISCUSSÃO

Alguns estudos referem a DCA como uma patologia relativamente comum nas crianças e cuja prevalência aumenta com a idade.^{1,9-11} No nosso estudo verificámos que ao longo dos 10 anos de estudo, foram estudadas 106 crianças com suspeita de DCA ou outra reação de hipersensibilidade retardada, o que corresponde contudo a uma pequena fração (3,64%) do total de doentes testados. Uma vez que a amostra tem uma distribuição heterogénea, com a maioria das crianças situadas na faixa etária entre os 12 e os 17 anos e apenas 4 doentes com idades entre os 3 e os 5 anos, pode significar que de facto, a prevalência de DCA aumenta com a idade e que, apesar de crianças muito jovens poderem ser sensibilizadas após exposição ao alérgeno, é habitualmente numa idade mais avançada que a DCA se manifesta clinicamente.

No nosso estudo os locais mais frequentemente afetados pela DCA foram a face, o pescoço e as mãos (56,6% em conjunto), corroborando a ideia de alguns estudos já publicados que referem a face, as mãos e as pernas como os locais mais frequentes em idade pediátrica.¹² A localização aos pés, frequente na criança e muitas vezes relacionada com o calçado,^{13,14} ocorreu apenas em 4 crianças, sem que se confirmasse alergia a constituintes do calçado em nenhuma delas. No total, e em conformidade com a raridade de dermatite dos pés, não encontramos qualquer reação aos alérgenos da cola dos sapatos (a resina de butil-fenol-paraterciário) ou a borrachas, nomeadamente ao mercaptobenzotiazol e às misturas de carbamatos ou de tiurans.

Obtivemos também uma diferença significativa em relação ao sexo na população estudada, em que 64,2% eram crianças do sexo feminino e 35,8% do sexo masculino. De acordo com estes dados, o sexo feminino parece ser mais predisposto a desenvolver dermatite de contacto ou eventualmente, estará mais exposto a alérgenos de contacto, sobretudo aos metais dos adornos contendo níquel, sendo assim as jovens mais frequentemente sensibilizadas. Provavelmente por estas razões, verificámos também que houve maior prevalência de reações positivas no sexo feminino (53,4%) enquanto que no masculino os testes foram predominantemente negativos (68,4%), resultados encontrados também em estudos já publicados.^{15,16}

Permanece ainda algo controverso se os doentes com atopia têm ou não mais tendência a desenvolver DCA.^{15,17} Neste estudo essa associação de causalidade não pode ser afirmada. No entanto, a positividade dos testes epicutâneos prevalece nos doentes com atopia pessoal (55,4%) em contraste com os doentes que não têm história de atopia (40%) o que, não sendo uma diferença significativa, pode sugerir que os doentes com atopia podem ter um risco

aumentado de desenvolver DCA, eventualmente relacionado com maior exposição a medicamentos tópicos e emolientes.

O alergénio mais frequente e responsável pela maioria dos testes epicutâneos positivos foi o sulfato de níquel (18,9% do total de doentes e 39,2% do total de doentes com testes positivos), como também foi descrito em vários estudos publicados.^{1,5,10,12,13,15,16,19,20,21} O sulfato de níquel é usado em grandes quantidades devido às suas qualidades, nomeadamente a resistência à corrosão, a grande durabilidade e o facto de se ligar facilmente a outros metais.¹⁰ Está presente na bijutaria, nos acessórios de metal do vestuário, em fechos, armações de óculos, braceletes de relógios e aparelhos de ortodôncia e até em alguns alimentos, sendo a reação prevalente nas regiões cutâneas que entram em contacto direto com estes objetos. Assim, e principalmente quando se suspeita de DCA ao níquel, é muito importante observar a localização das lesões cutâneas. Dos doentes que apresentaram positividade para o sulfato de níquel, em 8 encontramos relevância para a dermatite que apresentavam e em 12 não havia relevância atual ou teriam tido uma relevância anterior para adornos. Ao longo dos anos a incidência de reações positivas ao sulfato de níquel não variou muito, tendo-se registado uma maior reatividade nos anos de 2005 e 2010 em que 20% dos doentes testados em cada ano reagiram positivamente ao níquel. No entanto, nos últimos dois anos (2013 e 2014) não se registou qualquer reação positiva a este alergénio antes dos 18 anos. Ainda que se possa tratar de um achado ocasional, ele vai ao encontro de dados obtidos em estudo recente de alergia a metais na mesma consulta em que, nos últimos anos, se verificou uma redução da percentagem de jovens entre os indivíduos sensibilizado ao níquel.²² Assim, e ainda que tardiamente, é muito provável que a Diretiva da Comunidade Europeia (1994/27/CE;2004/96/CE) relativamente à redução da libertação de níquel de objetos em contacto prolongado com a pele (bijutaria, relógios, fivelas de cintos, telemóveis, etc.) esteja a dar os seus frutos em Portugal. Aplicada ativamente nos países da Europa do Norte, desde a sua publicação verificou-se uma redução significativa da percentagem de indivíduos sensibilizados ao níquel na população normal e uma redução dos casos de DCA ao níquel entre os jovens. Estas diferenças de prevalência da alergia ao níquel entre os países do Norte (Suécia) que implementaram as medidas de forma atempada e os países do Sul (Itália e Portugal) onde estas medidas têm sido menos reforçadas podem explicar as diferenças encontradas também em estudo recentemente publicado com 18,5% e 16,4% de alergia de contacto ao níquel na população normal de Portugal e Itália e 8,3% na Suécia.²³

O segundo alergénio mais prevalente dentro da série básica neste estudo foi o cloreto de cobalto. Apesar de ser muito comum nas crianças, a sua sensibilização está geralmente

associada a outros metais como o níquel ou o crómio.^{15,21,24,25} Foi descrito que a sensibilização ao níquel poderia predispor à sensibilização pelo cobalto.¹⁶ Neste estudo, dos cinco doentes que reagiram positivamente ao cloreto de cobalto, quatro (80%) tiveram reações positivas também a outros metais e só um revelou positividade, aparentemente não relevante, apenas para este alergénio.

Outro alergénio frequente mas que não pertence à serie padrão foi o cloreto de paládio (9,8% dos doentes com teste positivo). Este metal é também bastante frequente nas peças de bijuteria, relógios e adornos do vestuário e ligas metálicas usadas em material dentário. A sua reatividade está quase sempre associada ao níquel como nestes 5 casos.²⁶

É também conhecido que o metal que constitui as próteses ortopédicas pode causar reação em doentes sensibilizados previamente.¹² Neste estudo, observámos um doente com suspeita de reação ao material de osteossíntese aplicado na coluna vertebral na correcção de escoliose grave mas que não obteve positividade para nenhum dos metais ou outros alergénios testados.

A p-fenilenodiamina é frequente na composição de tintas capilares e é também adicionada em concentrações elevadas em tatuagens provisórias, ditas de henna.^{3,13,27,28} A PPD e as outras aminas com estrutura química semelhante presentes em tintas capilares são causas comuns de DCA da face e couro cabeludo. As tatuagens com PPD causam DCA exuberantes que reproduzem o desenho da tatuagem e o seu uso está diretamente relacionado com o aumento da sensibilização à PPD.¹³ Pensa-se que, dadas as elevadas concentrações do alérgeno, as tatuagens possam estar associadas a sensibilização ativa e, a sensibilização ao PPD por esta via acarreta um risco acrescido de reações futuras por reatividade cruzada.²⁷ De facto, todos os doentes (9,8% dos doentes com teste positivo) que reagiram a este alergénio tiveram reações cruzadas com vários alergénios. Das cinco crianças com testes positivos para a p-fenilenodiamina, quatro (80%) tinham história de contacto com tintas capilares e tatuagens temporárias. Apenas em uma das crianças não se encontrou relevância para a positividade.

A reatividade ao timerosal é também comum. A sua ampla utilização como conservante numa variedade de compostos incluindo as vacinas, gotas oftálmicas e soluções para lentes de contacto, podem explicar a sensibilização e a grande positividade encontrada nos testes epicutâneos. Contudo, dos doentes que reagiram positivamente ao timerosal neste estudo, 75% foram reações sem relevância. No entanto, houve um caso de exantema medicamentoso que apenas revelou positividade para o timerosal. Como a relevância deste

alergénio não é geralmente significativa e a sua utilização como conservante ou anti-séptico está em franco declínio, muitos países não o incluem na sua série padrão.^{10,12}

A positividade às fragrâncias é também comum na idade pediátrica, principalmente entre as adolescentes. Os sítios típicos envolvidos são a face, o pescoço e as axilas, e os alergénios que despoletam a reação estão frequentemente presentes nos perfumes, cremes e desodorizantes.²¹ No presente estudo, a reatividade à mistura de perfumes e ao bálsamo do Perú, marcador de alergia a fragrâncias, foi relativamente comum com 2,8% dos doentes testados a terem reações positivas à mistura de perfumes I e II e apenas uma criança com positividade ao bálsamo do Perú, este último com relevância para reação a medicamento tópico.

Os eczemas de contacto que predominaram como suspeita de diagnóstico (55,7%) foram o principal motivo de realização dos testes. O contacto cada vez mais frequente e precoce das crianças com metais, cosméticos, medicamentos tópicos e material de desporto torna-se bastante evidente quando se observa uma criança com uma dermatite numa determinada região do corpo e com uma história de exposição muito sugestiva. Contudo, dos 59 doentes que apresentavam uma forte suspeita de eczema de contacto, apenas em 30 identificámos um alergénio responsável. Três apresentaram eczema clinicamente imputável às caneleiras utilizadas no futebol, quatro aos óculos da piscina, dois às luvas de guarda-redes e um ao calçado, mas na maioria destes casos não conseguimos identificar nenhum alergénio responsável.

Destacamos ainda oito casos de DCA a medicamentos tópicos nomeadamente cremes antifúngicos e antivíricos, onze a cosméticos e onze também a metais incluindo 2 pelo aparelho de ortodôncia, causas frequentes nas crianças.

Nos doentes com diagnóstico final de exantema medicamentoso, verificaram-se reações positivas em 30,8%, numa percentagem que se aproxima muito do observado nos adultos. Observámos testes positivos a anti-epiléticos (carbamazepina) e antibióticos (flucloxacilina, cefotaxima e vancomicina), fármacos habitualmente referidos como capazes de ocasionar testes positivos no estudo dos exantemas de início retardado no adulto.²⁹

CONCLUSÃO

Atualmente, as crianças são expostas a uma grande variedade de alérgenos ainda numa idade muito precoce, o que torna a DCA uma patologia cada vez mais frequente na idade pediátrica. A utilização mais alargada e consensual dos testes epicutâneos como um método de diagnóstico útil e imprescindível nestas idades permitiu identificar mais casos que anteriormente não seriam diagnosticados, nomeadamente aqueles em que a DCA se sobrepõe a um quadro clínico sugestivo de eczema atópico. A maioria dos autores concorda que as crianças toleram os testes epicutâneos utilizando a mesma concentração de alérgeno que os adultos, tornando estes testes fiáveis e seguros em idade pediátrica.¹

O sulfato de níquel continua a ser um alérgeno bastante prevalente, reforçando a ideia de que é necessário implementar regras mais apertadas quanto ao seu uso em artigos que entram em contacto direto com a pele durante longos períodos de tempo.

A DCA em idade pediátrica pode ter importantes repercussões no futuro dos doentes, nomeadamente no futuro profissional. É portanto de extrema importância que o diagnóstico seja feito o mais precocemente possível para não só melhorar a qualidade de vida da criança como também aumentar a probabilidade de resposta ao tratamento. É de ressaltar que, como não há uma terapêutica específica para estes doentes, a evicção após identificação do alérgeno específico é a medida mais importante a ter em conta nestes casos.

À minha orientadora, Professora Doutora Margarida Gonçalo, um agradecimento muito sincero por ter abdicado do pouco tempo livre que tinha para me ajudar. Pela partilha de conhecimentos, por se mostrar sempre prestável, por ter sido sempre incansável e por ter contribuído para o meu interesse crescente pela Dermatologia. Foi um privilégio trabalhar sob a sua orientação.

Aos meus maravilhosos pais, um agradecimento especial pelo apoio constante, incentivo, motivação, carinho e paciência com que sempre me ajudaram a ultrapassar e vencer todas as etapas da minha vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres T, Machado S, Selores M. Dermatite de contacto alérgica em criança e adolescentes – estudo retrospectivo de 11 anos. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2009; 67:253-258.
2. Vocanson M, Hennino A, Rozières A, Poyet G, Nicolas J-F. Effector and regulatory mechanisms in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2009; 64:1699-1714.
3. Machovcova A. Allergic Contact Dermatitis in Children. *Contact Dermatitis*. 2011; Dr. Young Suck Ro (ed.), ISBN 978-953-307-577-8, In Tech. Czech Republic, 112-126.
4. Kwan JM, Jacob SE. Contact Dermatitis in the Atopic Child. *Pediatr Ann* 2012; 10:422-3, 426-8.
5. Imbesi S, Minciull PL, Isola S, Gangemi S. Allergic contact dermatitis: Immune system involvement and distinctive clinical cases. *Allergol Immunopathol* 2011; 39(6): 374-377.
6. Peiser M, Tralau T, Heidler J, et al. Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. *Cell. Mol. Life Sci* 2012; 69: 763-781.
7. Johansen DJ, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; John Wiley & Sons Ltd; 73 195-221.
8. Almeida LS, Freire T. Metodologia da Investigação em Psicologia e Educação. 3ª Edição Revista e Ampliada. Braga: Psiquilíbrios; 2003.
9. Gonçalves S, Gonçalves M, Azenha A, et al. Allergic contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis* 1992; 26:112-115.
10. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. Contact allergy and allergic contact dermatitis in children – a review of current data. *Contact Dermatitis*, 2011; 65(5): 254-65.
11. Militello G, Jacob SE, Crawford GH. Allergic contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr*, 2006; 18(4): 385-90.
12. Pigatto P, Martelli A, Marsili C, Fiocchi A. Contact dermatitis in children. *Ital J Pediatr*, 2010; 36:2.
13. Nijhawan RI, Matiz C, Jacob SE. Contact dermatitis: from basics to allergodromes. *Pediatr Ann*, 2009; 38(2): 99-108.
14. de Waard-van der Spek FB, Andersen KE, Darsow U, Mortz CG, et al. Allergic

- contact dermatitis in children: which factors are relevant? (review of the literature). *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 321–329.
15. Milingou M, Tagka A, Armenaka M, Kimpouri K, Kouimintzis D, Katsarou A. Patch tests in children: a review of 13 years of experience in comparison with previous data. *Pediatr Dermatol*, 2010; 27(3): 255-9.
 16. Krecisz B, Chomiczewska D, Cezary P, Kiec-Swierczynska M. Contact allergy to metals in adolescents. Nickel release from metal accessories 7 years after the implementation of the EU Nickel Directive in Poland. *Contact Dermatitis*. 2011; 67: 270-276.
 17. Schena D, Papagrigoraki A, Tessari G, et al. Allergic contact dermatitis in children with and without atopic dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2012; 23(6): 275-80.
 18. Barros MA, Baptista A, Correia M, Azevedo F. Patch testing in children: a study of 562 children. *Contact Dermatitis*. 1991;25:156-159.
 19. Jacob SE, Brod B, Crawford GH. Clinically relevant patch test reactions in children – a United States based study. *Pediatr Dermatol*, 2008; 25(5):520-7.
 20. Hogeling M, Pratt M. Allergic contact dermatitis in children: the Ottawa hospital patch-testing clinic experience, 1996 to 2006. *Contact Dermatitis*, 2008;19(2): 86-9.
 21. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Contact allergy and allergic contact dermatitis in adolescents: prevalence measures and associations. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Acta Derm Venereol*, 2002; 82(5): 352-8.
 22. Teixeira V, Coutinho I, Gonçalo M. Alergia de Contacto a Metais num Período de 20 Anos no Centro de Portugal: Implicações das Directivas Europeias. *Acta Med Port*, 2014; 27(3):295-303
 23. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol*. 2015; doi: 10.1111/bjd.14167
 24. Brandão MH, Gontijo B. Contact sensitivity to metals (chromium, cobalt and nickel) in childhood. *An Bras Dermatol*, 2012; 87(2): 269-76.
 25. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. Does sensitization to contact allergens begin in infancy? *Pediatrics* 2000; 105(1):e3.
 26. Muris J, Goossens A, Gonçalo M, et al. Sensitization to palladium and nickel in Europe and the relationship with oral disease and dental alloys. *Contact Dermatitis* 2015; 72(5) 286-96

27. Borrego LM, Melo H. Dermatite de contacto na criança. *Rev Port Imunoalergol*, 2014; 22:153-154.
28. Morton LM, Masterpol KS. Contact Dermatitis in Children. *Contact Dermatitis*. 2011; Dr. Young Suck Ro (ed.), ISBN 978-953-307-577-8, In Tech. USA, 128-150.
29. Gonçalo M, Bruynzeel D. Patch testing in drug eruptions. *Contact Dermatitis*. 2011; Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, 475-92.
30. Netterlid E, Hindsén M, Ekqvist S, Henricson KA, Bruze M. Young individuals with atopic disease and asthma or rhinoconjunctivitis may have clinically relevant contact allergies. *Contact Dermatitis*, 2014;25(3): 115-9.
31. Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG, Johansen JD, Sommerlund M. Allergic contact dermatitis in Danish children referred for patch testing – a nationwide multicentre study. *Contact Dermatitis*, 2014; 70(2):104-11.
32. Maihol C, Lauwers-Cances V, Rancé F, Paul C, Giordano-Labadie F. Prevalence and risk factors for allergic contact dermatitis to topical treatment in atopic dermatitis: a study in 641 children. *Allergy*, 2009; 64(5): 801-6.
33. Beattie PE, Green C, Lowe G, Lewis-Jones MS. Which children should we patch test? *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32(1): 6-11.
34. Kalimo K, Mattila L, Kautiainen H. Nickel allergy and orthodontic treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004; 20(5): 645-9.