



INVESTIGAÇÃO

Alta taxa de sensibilização ao Kathon CG detectada por testes epicutâneos em pacientes com suspeita de dermatite de contato alérgica ☆, ☆☆



Eliane Aparecida Silva ^{a,*}, Marcia Regina Miras Bosco ^a, Rejane Rojas Lozano ^a, Ana Carla Pereira Latini ^b e Vânia Nieto Brito de Souza ^a

^a Setor de Imunologia, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil

^b Setor de Farmacologia, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil

Recebido em 1 de novembro de 2018; aceito em 1 de setembro de 2019

Disponível na Internet em 14 de abril de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Aditivos em cosméticos;
Dermatite alérgica de contato;
Hipersensibilidade tardia;
Testes cutâneos

Resumo

Fundamentos: Kathon CG, combinação de metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona amplamente empregada como conservante em cosméticos, produtos de limpeza doméstica e produtos industriais, como tintas e colas, tem emergido como importante agente sensibilizante na dermatite alérgica de contato.

Objetivos: Este estudo avaliou a reatividade a essa substância em pacientes submetidos ao teste epicutâneo no Instituto de Dermatologia em Bauru, São Paulo, de 2015 a 2017, e sua correlação com outros conservantes, atividade profissional desempenhada e localização das lesões relatadas pelos pacientes.

Métodos: Os pacientes foram submetidos a testes epicutâneos com a bateria padronizada pelo grupo brasileiro de estudo em dermatite de contato.

Resultados: Entre os 267 pacientes testados, 192 (71,91%) apresentaram positividade a pelo menos uma substância e 29 (15,10%) apresentaram reação positiva ao Kathon CG, entre esses o sexo feminino foi predominante (n = 27); a principal atividade profissional foi a de limpeza (17,24%), seguida pelas áreas de estética (13,79%) e saúde (10,34%). Os alérgenos mais prevalentes foram o sulfato de níquel (56,3%), seguido por cloreto de cobalto (23,4%), neomicina (18,2%), bicromato de potássio (17,7%), thimerosal (14,5%), formaldeído (13,2%), parafenilenodiamina (9,3%) e perfume mix (8,3%).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.026>

☆ Como citar este artigo: Silva EA, Bosco MRM, Lozano RR, Latini ACP, Souza VNB. High rate of sensitization to Kathon CG, detected by patch tests in patients with suspected allergic contact dermatitis. An Bras Dermatol. 2020;95:194–9.

☆☆ Trabalho realizado no Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: elianeasil@gmail.com (E.A. Silva).

Limitações do estudo: Não temos dados de pacientes submetido ao teste epicutâneo uma década antes deste estudo, para certificarmos se a sensibilização ao Kathon CG tem ascendido. *Conclusão:* Alta positividade ao Kathon CG corrobora os recentes achados da literatura, sugere maior atenção à concentração desta substância usada em cosméticos e produtos de uso doméstico.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A dermatite alérgica de contato (DAC) é um processo inflamatório mediado por mecanismos imunológicos que apresenta impacto socioeconômico significativo,¹ uma vez que constitui importante causa de consultas dermatológicas e mesmo de afastamento dos pacientes de suas atividades, com grande repercussão na qualidade de vida e impacto ocupacional.

A gama de alérgenos clinicamente relevantes, os quais podem ser substâncias orgânicas e inorgânicas, naturais ou sintéticas, tem crescido especialmente nos países mais industrializados. Além disso, fatores relacionados ao estilo de vida também influenciam na ocorrência da DAC. Até 1995 estimava-se que tínhamos no meio ambiente ao redor de seis milhões de substâncias químicas. Dessas, cerca de três mil já foram citadas na literatura médica como sensibilizantes de contato, 30 delas seriam responsáveis por 80% das ocorrências de DAC.^{1,2}

A prevalência da DAC por um determinado antígeno depende do seu potencial sensibilizante, além da frequência e do tempo de exposição a ele. Assim, o perfil de sensibilização de uma determinada população muda constantemente à medida que a presença e exposição aos sensibilizantes alteram-se com o tempo.³

Vários estudos salientam a importância da identificação da substância que em contato com a pele pode desencadear um quadro de DAC.⁴⁻⁶ Nesse contexto, trabalhos recentes têm mostrado aumento na sensibilização à substância comercialmente denominada Kathon CG ou Euxil K100,^{7,8} combinação de metilcloroisotiazolinona (MCI) e metilisotiazolinona (MI). Segundo Geier et al.,⁹ esse incremento seria devido ao aumento da sensibilização ao componente MI.

A combinação MCI/MI, composta de três partes de metilcloroisotiazolinona e uma parte de metilisotiazolinona, é amplamente usada como conservante na concentração 0,0015% (15 ppm) em cosméticos, produtos de limpeza doméstica e produtos industriais, como tintas e colas, no Brasil. Na bateria de teste padrão a substância é empregada na concentração de 0,5% em vaselina.⁴

Os dados do grupo americano de DAC de 2009–2010 revelaram uma frequência de 2,5% de sensibilização ao MCI/MI entre 4.032 pacientes testados. A frequência global de pacientes sensibilizados permaneceu constante em torno de 2,1% de 1998–2009, mas aumentou para 3,9% em 2011.⁹⁻¹¹ No Brasil, Scherrer e Rocha,⁷ em 2014, demonstraram aumento da positividade ao MCI/MI de 2009–2012, no qual 11,14% dos pacientes mostraram positividade a essa substância, contrastando com 3,35% de positividade de 2006–2009.

Uma vez que a DAC devido ao Kathon CG (MCI/MI) é uma dermatose relativamente comum em adultos em fase produtiva e estudos têm demonstrado que a frequência de positividade a esse composto tem aumentado, consideramos relevante fazer um estudo retrospectivo dos resultados do teste de contato (*patch test*) feito em pacientes atendidos no Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru (SP) para avaliar a magnitude do problema nesse serviço.

Casística e método

Foi efetuado um estudo retrospectivo baseado nos resultados dos testes epicutâneos feitos no serviço de imunologia do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru (SP) em pacientes com hipótese diagnóstica de DAC ou outra reação de hipersensibilidade tardia com impacto cutâneo considerando-se o período de janeiro de 2015 e junho de 2017. Os seguintes parâmetros foram avaliados: sexo, idade, atividade profissional, localização das lesões e frequência de sensibilização aos elementos testados.

As substâncias testadas pertencem à bateria padrão preconizada pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato (GBEDC-1996),⁴ fabricada pela FDA-Allergenic/ImmunotheC (RJ, Brasil), composta por 30 substâncias (tabela 1). Em todos os casos, foram usados contêntores do tipo Finn Chambers (Oy, Finlândia) e as leituras foram feitas em 48 e 96 horas de acordo com os critérios do *International Contact Dermatitis Research Group* (ICDRG) de 1981, segundo o qual: (-) reação negativa; reação duvidosa; (+) reação fraca, com leve eritema e algumas pápulas; (++) reação de média intensidade, com eritema, pápulas e algumas vesículas; (+++) reação intensa, com eritema, pápulas e vesículas confluentes. Não foram consideradas reações de irritação.

Esses dados foram inseridos em uma planilha Excel® (Microsoft®), a partir da qual foi feita a quantificação e análise descritiva dos resultados. Teste não paramétrico de qui-quadrado foi usado para análise comparativa das proporções em relação aos estudos do grupo brasileiro de dermatite de contato⁴ e ao feito na Santa Casa de São Paulo durante 2006–2011.¹² Foi usado um modelo de regressão logística binária para avaliar a associação da sensibilidade ao Kathon CG e o sexo e ocupação dos pacientes. A concomitância de reações positivas a diferentes substâncias conservantes foi calculada com o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru (SP) (número: 2 903 882).

Tabela 1 Bateria padrão brasileira de testes de contato preconizada pelo Grupo Brasileiro de Estudos em Dermatite de Contato, 1996

Substance	Concentration	Substance	Concentration
Anthraquinona	2,0%	Neomicina	20,0%
Balsamo-do-Peru	25,0%	Nitrofurazona	1,0%
Benzocaina	5,0%	Parabenos (2)	12,0%
Bicromato de potássio	0,5%	Parafenilenodiamina	1,0%
Butil fenol- p-terciario	3,0%	Perfume-mix (3)	8,0%
Carba-mix (1)	3,0%	PPD-mix (4)	0,6%
Cloreto de cobalto	1,0%	Prometazina	1,0%
Colofônio	20%	Propileneglicol	1,0%
Ethilenodiamina	1,0%	Quaternium	2,0%
Formaldeído	2,0%	Quinolina-mix (5)	5,0%
Hidroquinona	1,0%	Resina epóxi	1,0%
Irgasan	1,0%	Sulfato de níquel	5,0%
Kathon CG	0,5%	Terebentina	10,0%
Lanolina	20,0%	Thimerosol	0,1%
Mercaptobenzotiazol	1,0%	Thiuram-mix (6)	1,0%

* Todas as substâncias diluídas em vaselina sólida, com exceção do formaldeído diluído em água.

(1) Difenilguanidina, Dietilcarbamato de zinco, Dimetilcarbamato de zinco, 1% cada; (2) Mercaptobenzotiazol, Dibenzotiazol dissulfeto, Morfolinilmercaptobenzotiazol, N-ciclohexil-2-benzotiazol sulfonamida, 0,5% cada; (3) Metilparaben, Etilparaben, Propilparaben, Butilparaben, Benzilparaben, 0,2% cada; (4) Eugenol, Isoeugenol, Álcool cinâmico, Geraniol, Hidroxicitronela, Aldeído alfa-amilcinâmico, Oak moss absolute, 1% cada; (5) N-fenil-N-isopropil-p-fenilenodiamina, N-N-difenil-p-fenilenodiamina, 0,2% cada; (6) Clíoquinol, Clorquinadol, 3% cada; (7) Dissulfeto de tetrametiltiuram, Monossulfeto de tetrametiltiuram, 0,5% cada.

Fonte: GBEDC, 2000.

Resultados

No período avaliado, 267 pacientes, com média de 43 ± 16 anos, 191 (72,9%) do sexo feminino, foram submetidos ao teste alérgico de contato e, desses, 192 (71,91%) apresentaram positividade a pelo menos uma substância testada. Segmento cefálico, inclusive cabeça, face e pescoço (44,79%), mãos (42,18%) e membros superiores (35,41%) foram os locais mais acometidos (fig. 1).

Entre as substâncias testadas, a mais prevalente foi o sulfato de níquel (56,25%), seguido por cloreto de cobalto (23,43%), neomicina (18,22%), bicromato de potássio (17,70%), Kathon CG (15,10%), thimerosal (14,58%), formaldeído (13,02%), parafenilenodiamina (9,37%) e perfume mix (8,33%), conforme demonstrado na tabela 2.

Quando comparadas as taxas de positividade às substâncias alérgicas entre os grupos de pacientes avaliados por nós e aqueles estudados pelo grupo brasileiro de dermatite de contato (2000) e pelo grupo da Santa Casa de São Paulo (2006–2011), encontramos concomitante diferença significativa de positividade aumentada para oito

substâncias, as que apresentaram maior positividade foram sulfato de níquel e cloreto de cobalto (tabela 3).

Entre os 29 pacientes que apresentaram reação positiva ao Kathon CG 93,10% eram do sexo feminino (fig. 2). As partes do corpo mais acometidas pela DAC nos pacientes sensíveis ao Kathon CG foram: mãos (58,6%), cabeça, face e pescoço (48,3%), seguidos pelos membros superiores (44,8%). A atividade profissional mais prevalente foi a de limpeza (17,24%), seguida da área estética (13,79%) e saúde (10,73%). Entre os dois indivíduos do sexo masculino com teste positivo a essa substância um era pedreiro e o outro trabalhava em indústria de cosméticos. Por meio de regressão logística binária verificamos que a positividade ao Kathon CG está relacionada ao sexo feminino (OR = 9,7; 95% IC: 1,3 a 76,9); entretanto nenhuma associação com ocupação foi observada neste estudo.

Com relação à resposta obtida na leitura deste teste, identificamos 65,5% de pacientes com possível relevância ao Kathon CG, devido à positividade estar associada ao uso do material pelo paciente.

Ao avaliar outras substâncias conservantes testadas na bateria padrão, encontramos, entre os 192 pacientes que

Cabeça, face e pescoço	44,79
Mãos	42,18
Membros superiores	35,41
Pés	28,64
Membros inferiores	22,39
Tronco e abdômen	10,93

Figura 1 Localização das lesões de DAC em pacientes com testes positivos (porcentagem).

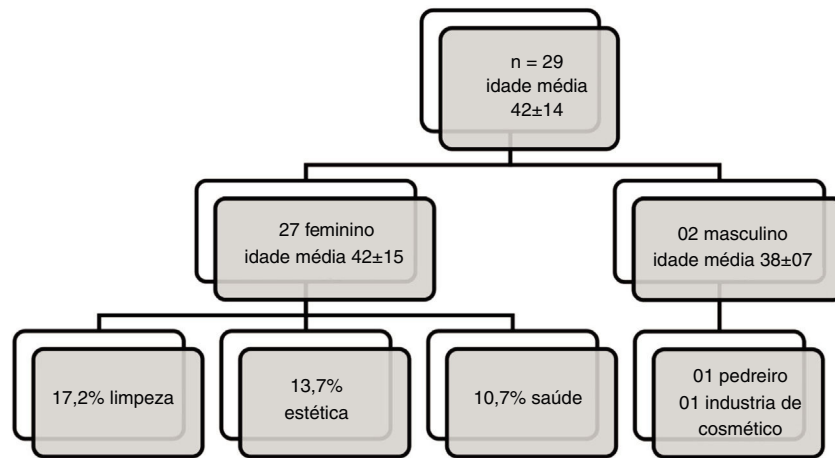


Figura 2 Demonstrativo das características dos pacientes com positividade a substância Kathon CG (n = 29).

Tabela 2 Prevalência de reatividade para cada substância sensibilizante (n = 192 pacientes com testes positivos a pelo menos uma substância)

Substâncias sensibilizantes	Número de testes	Prevalência
Sulfato de níquel	108	56,25%
Cloreto de cobalto	45	23,43%
Neomicina	35	18,22%
Bicromato de potássio	34	17,70%
Kathon CG	29	15,10%
Timerosal	28	14,58%
Formaldeído	25	13,02%
Parafenilenodiamina	18	9,37%
Perfume-mix	16	8,33%
Colofônio	11	5,72%
Bálsamo-do-peru	9	4,68%
Irgasan	8	4,21%
Tiuran-mix	6	3,12%
Carba-mix	6	3,12%
Etilenodiamina	5	2,60%
Parabeno-mix	5	2,60%
Quaternium 15	4	2,08%
Quinolina-mix	4	2,08%
Nitrofurazona	4	2,08%
Epóxi-resina	4	2,08%
Lanolina	3	1,56%
Mercapto-mix	3	1,56%
Hidroquinona	2	1,04%
PPD-''mix''	2	1,04%
Prometazina	2	1,04%
Benzocaína	2	1,04%
Butil fenol para terciário	1	0,52%
Terebintina	1	0,52%
Antraquinona	0	0
Propilenoglicol	0	0

reagir ao teste epicutâneo, positividade de 13,02% ao formaldeído, 4,21% ao Irgasan, 2,60% ao parabeno e 2,08% ao quaternium 15. No entanto, com relação à concomitância, verificamos 27,58% de positividade ao formaldeído entre os pacientes reativos ao Kathon CG, a qual foi estatisticamente

significante ($p = 0,0304$) e 6,89% de positividade a cada um dos outros conservantes.

Discussão

O Kathon CG é atualmente uma das causas mais frequentes de alergia de contato a conservantes devido ao seu amplo e generalizado uso, tanto na esfera privada como na vida profissional.^{8,9} Nesse contexto, nosso trabalho verificou alta positividade a essa substância (15,10%) nos pacientes testados, o que está de acordo com um estudo retrospectivo feito no Brasil que mostrou 11,14% de sensibilização para MCI/MI de 2009–2012, contrastou com o período anterior (3,35%).⁷ Isso talvez decorra do uso largamente difundido dessa substância em cosméticos e produtos domésticos no Brasil.

Os cosméticos são produtos de uso contínuo, que eventualmente podem desencadear reações de hipersensibilidade em indivíduos geneticamente pré-dispostos, porém a alergia não pode ser justificada apenas por fatores genéticos, é multifatorial.^{13,14} Assim, a maior ocorrência de positividade ao Kathon CG no sexo feminino pode ser explicada pela sensibilização decorrente do uso frequente de cosméticos, como observado no estudo de Pónyai et al. (2016).¹⁵

Desde a introdução do MCI/MI na década de 1980,^{1,16} esse produto manifestou-se como um potente sensibilizador, impôs a diminuição da concentração máxima em cosméticos para 15 ppm.⁴ A frequência de sensibilização manteve-se estável na Europa entre 1% a 4%¹⁷ e na Espanha entre 3% e 4%^{18,19} até 2008. Desde então a frequência de sensibilização duplicou e alcançou 8% em 2012 na Espanha.²⁰ Nossos dados mostram um cifra ainda mais elevada de sensibilização (15,10%).

O local do eczema é de grande importância. Assim, a dermatite na face está geralmente relacionada com cosméticos e das mãos com fatores ocupacionais.²¹ Nosso estudo confirma tais dados em relação ao MCI/MI, apresenta como localizações mais frequentes as mãos, seguidas pela região da cabeça e pescoço, o que sugere a exposição a agentes causadores de alergia como xampus, cremes, produtos de limpeza (detergentes, removedores de manchas e amaciantes de roupa). Cabe aqui mencionar que o MCI/MI também

Tabela 3 Frequência de sensibilização de substâncias positivas com diferença significativa em relação a dois estudos da literatura no Brasil (Grupo Brasileiro de Dermatite de Contato[4] e da Santa Casa de São Paulo durante 2006–2011[12])

Substância diferença significativa	Estudo ILSL %	GBDC 2000 %	Santa Casa %	Qui-quadrado p < 0,05 GBDC × ILSL	Qui-quadrado p < 0,05 SC × ILSL
Sulfato de níquel	56,25	25,1	28,16	73.4839 (p < 0,00001)	50.9494 (p < 0,00001)
Cloreto de cobalto	23,43	11,0	10,52	21.8247 (p < 0,000003)	20.8348 (p < 0,000005)
Neomicina	18,22	4,3	7,28	49.8009 (p < 0,00001)	19.7243 (p < 0,000009)
Bicromato de potássio	17,7	8,1	11,7	17.0606 (p < 0,000004)	5.6508 (p < 0,017)
Kathon CG	15,1	2,2	2,43	64.9045 (p < 0,00001)	45.8274 (p < 0,00001)
Formaldeído	13,02	3,8	3,24	26.747 (p < 0,00001)	26.7292 (p < 0,00001)
Colofônio	5,72	2,6	2,75	5.2608 (p < 0,02)	3.8937 (p < 0,04)
Irgasan	4,21	0,7	0,81	14.8632 (p < 0,00012)	10.4576 (p < 0,001)
Total de pessoas com testes positivos	192	967	618		

ILSL, Instituto Lauro de Souza Lima.

está presente em fluidos metalúrgicos, tintas de parede, *lacquers*, tintas de impressora e colas,²² o que poderia justificar as fontes de sensibilização do paciente cujos locais acometidos eram braço e mãos e a profissão de pedreiro.

Quanto à faixa etária dos pacientes (média de 43±16 anos) é concordante com período de maior atividade profissional da população. Isso demonstra a necessidade de maior conscientização por parte da população empregada e empregadora quanto ao acompanhamento das alergias ocupacionais, seus riscos e prejuízos em longo prazo.

No presente estudo também foi comparada a alergia de contato do MCI/MI às reações apresentadas às outras substâncias conservantes presentes no teste epicutâneo. Assim, o que reforçou nossos achados, que mostram a concomitância entre as substâncias MCI/MI e formaldeído (p = 0,0304), o estudo feito por Statham et al.,²³ bem como no estudo de Pontén et al.,²⁴ tem mostrado associação entre alergias de contato a essas substâncias. A concomitância de testes positivos a esses elementos ocorre, na maioria das vezes, por cossensibilização, devido à exposição simultânea a diferentes materiais que contêm esses elementos. Nesse sentido, nossos achados refletem o comportamento do consumidor em relação aos cosméticos, bem como aos produtos de limpeza doméstica.^{25,26} Vale aqui ressaltar que MCI/MI e formaldeído também estão presentes em ambientes de trabalho e a sensibilização a esses agentes pode causar dermatite de contato ocupacional, às vezes por exposições inesperadas, como o caso de um dos pacientes do gênero masculino, cuja atividade profissional é a construção civil, na qual poderia entrar em contato com tinta à base de água, laca e produtos para polimento de madeira.

A partir da correta identificação dos componentes dos cosméticos e dos produtos industrializados desencadeantes das alergias, o paciente deve ser adequadamente orientado em relação ao nome químico da substância, sinônimos e produtos nos quais ocorre sua presença e principais formas de evitar a exposição.

Conclusão

Nossos resultados mostram alta positividade ao Kathon CG e apoiam os recentes achados da literatura. Além do mais,

sugerem maior atenção à concentração usada do composto MCI/MI em cosméticos, bem como em produtos destinados ao uso doméstico.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Eliane Aparecida Silva: Análise estatística; elaboração e redação do manuscrito; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Marcia Regina Miras Bosco: Obtenção, análise e interpretação dos dados; participação efetiva na orientação da pesquisa.

Rejane Rojas Lozano: Obtenção, análise e interpretação dos dados.

Ana Carla Pereira Latini: Análise estatística; aprovação da versão final do manuscrito; obtenção, análise e interpretação dos dados; revisão crítica do manuscrito.

Vânia Nieto Brito de Souza: Aprovação da versão final do manuscrito; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflitos de interesse

Nenhum.

Referências

1. De Groot AV. Patch Testing: tests concentrations and vehicles for 3500 allergens. Amsterdam: Elsevier; 1996.
2. Reischel R, Fisher AA. Contact dermatites. 4th ed Philadelphia: Lea & Febiger; 1996.
3. Ayala F, Balato N, Lembo G, Patruno C, Fabbrocini G, Nofroni I, et al. Statistical evaluation of the persistence of acquired hypersensitivity by standardized patch tests. Contact Dermatitis. 1996;34:354–8.
4. Grupo Brasileiro de Estudo em Dermatite de Contato. Estudo multicêntrico para elaboração de uma bateria padrão brasileira de teste de contato. An Bras Dermatol. 2000;75:147-56.

5. Duarte I, Proença NG. Utilização da bateria de testes epicutâneos preconizados pelo International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) em população não selecionada de São Paulo. *An Bras Dermatol*. 1989;64:207–10.
6. Serra Baldrich E, Lluich M, Valero A, Malet A, Gimenez Camarasa JM. Contact dermatitis: Clinical review of 800 patients tested using the standard European series. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23:67–72.
7. Scherrer MA, Rocha VB. Increasing trend of sensitization to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone (MCI/MI). *An Bras Dermatol*. 2014;89:527–8.
8. Urwin R, Wilkinson M. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new epidemic. *Contact Dermatitis*. 2013;68:253–5.
9. Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone: Is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis*. 2012;67:334–41.
10. Mowad CM. Methylchloroisothiazolinone revisited. *Am J Contact Dermat*. 2000;11:115–8.
11. Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2010;63:164–7.
12. Duarte IA, Tanaka GM, Suzuki NM, Lazzarini R, Lopes AS, Volpini BM, et al. Patch test standard series recommended by the Brazilian Contact Dermatitis Study Group during the 2006-2011 period. *An Bras Dermatol*. 2013;88:1015–8.
13. Duarte I, Lazzarini R, Buense R, Pires MC. Dermatite de contato. *An Bras Dermatol*. 2000;75:529–48.
14. Schnuch A, Westphal G, Mössner R, Uter W, Reich K. Genetic factors in contact allergy – review and future goals. *Contact Dermatitis*. 2011;64:2–23.
15. Pónyai G, Németh I, Temesvári E. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and Methylisothiazolinone Sensitivity in Hungary. *Dermatol Res Pract*. 2016;2016:4579071.
16. Lundov MD, Krøngaard T, Menné TL, Johansen JD. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *Br J Dermatol*. 2011;165:1178–82.
17. Uter W, Aberer W, Armario Hita JC, Fernandez Vozmediano JM, Ayala F, Balato A, et al. Current patch test results with the European baseline series and extensions to it from the “European Surveillance System on Contact Allergy” network, 2007–2008. *Contact Dermatitis*. 2012;67:9–19.
18. García-Bravo B, Conde-Salazar L, de la Cuadra J, Fernández-Redondo V, Fernández-Vozmediano JM, Guimaraens D, et al. Estudio epidemiológico de la dermatitis alérgica de contacto em España (2001). *Actas Dermo Sifiliogr*. 2004;95:14–24.
19. García Gavín J, Armario Hita JC, Fernández Redondo V, Fernández Vozmediano JM, Sánchez Pérez J, Silvestre JF, et al. Epidemiología del eczema de contacto en España Resultados de la Red Española de Vigilancia en Alergia de Contacto (REVAC) durante el año 2008. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:98–105.
20. Hervella Garcés M. Estudio multicéntrico del GEIDAC con la serie estándar de pruebas alérgicas de contacto en 2012 In: 59 Reunión del Grupo Español en Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea. 2013.
21. Sampaio SAP, Rivitti EA. Eczema ou Dermatite Eczematosa de Contato. *Dermatologia*. 2008:189–208.
22. Mose AP, Lundov MD, Zachariae C, Menne T, Veien NK, Laurberg G, et al. Occupational contact dermatitis in painters: An analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*. 2012;67:293–7.
23. Statham BN, Smith EV, Bodger OG, et al. Concomitant contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and formaldehyde releasing preservatives. *Contact Dermatitis*. 2010;62:56–7.
24. Pontén A, Bruze M, Engfeldt M, Hauksson I, Isaksson M. Concomitant contact allergies to formaldehyde, methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and fragrance mixes I and II. *Contact Dermatitis*. 2016;5:285–9.
25. Duarte I, Cunha J, Lazzarini R. Allergic contact dermatitis in private practice: what are the main sensitizers? *Dermatitis*. 2011;22:225–6.
26. Dinkloh A, Worm M, Geier J, Schnuch A, Wollenberg A. Contact sensitization in patients with suspected cosmetic intolerance: results of the IVDK 2006-2011. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:1071–81.