



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA**

DERMATOTOXICIDADE: UMA ABORDAGEM FARMACÊUTICA

AMANDA SZEKIR DE OLIVEIRA

Porto Alegre

2010

DERMATOTOXICIDADE: UMA ABORDAGEM FARMACÊUTICA

Amanda Szekir de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso

Faculdade de Farmácia

Orientadora: Prof^ª. Dra. Silvia Stanisçuaski Guterres

Co-orientadora: Ana Luiza Maurer da Silva

Porto Alegre

2010

Trabalho elaborado em forma de artigo, de acordo com as normas da revista *Cosmetics & Toiletries* (Anexo1)

Resumo

Com o aumento do uso de produtos dermatológicos, também observa-se aumento das doenças dermatológicas, que normalmente representam casos de toxicidade relacionados aos produtos. A dermatotoxicidade tornou-se mais divulgada a partir do aumento de casos relacionados à toxicologia de dermatocosméticos. A importância de uma equipe multidisciplinar para atenuar estes efeitos é de grande valia, pois uma boa orientação no momento da prescrição e dispensação de um produto pode evitar efeitos indesejados.

Palavras-chave: dermatotoxicologia, cosméticos, multidisciplinariedade

Resumen

Con el uso cada vez mayor de productos cosméticos, también se observa un aumento de enfermedades dermatológicas, que a menudo representan casos de toxicidad relacionada a los productos. La dermatotoxicidad, por lo tanto, se hizo más difundida a partir del aumento de los casos relacionados a la toxicología de los productos dermocosméticos. La importancia de un equipo multidisciplinar para atenuar estos efectos son de gran valía, ya que una buena orientación en el momento de la prescripción y dispensación de un producto puede impedir efectos no deseados.

Palabras Clave: dermatotoxicidad, cosméticos, multidisciplinar

Abstract

With the increasing use of cosmetics, also notes an increase of dermatological diseases, which often represent cases of toxicity related to the products. Therefore, the dermatotoxicity became more widespread from this increase in cases related to toxicology of dermatocosmetics products. The importance of a multidisciplinary team to mitigate these effects is of great value as a good guideline when prescribing and dispensing a product may prevent unwanted effects.

Keywords: dermatotoxicology, cosmetics, multidisciplinary

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento ou senescência cutânea é caracterizado por uma série de alterações estruturais da pele, decorrentes de fatores próprios do indivíduo (envelhecimento intrínseco) e fatores externos ao indivíduo, especialmente decorrentes da ação de radiações UV (envelhecimento extrínseco)¹.

Segundo os dados de mortalidade para os sexos masculino e feminino em 2004 divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a expectativa de vida da população brasileira subiu para 71,7 anos para ambos os sexos¹. Paralelamente ao aumento da expectativa de vida, houve um crescente interesse de envelhecer sem parecer velho, ou seja, retardar ao máximo as marcas de envelhecimento na pele, que podem até mesmo influenciar o psiquismo das pessoas.

Assim, o segmento de produtos cosméticos “anti-rugas” é, ao lado dos produtos hidratantes, o de maior representação¹, com tendência a crescimento e inovação tecnológica utilizando os processos e produtos inovadores.

Esta constante busca de uma pele jovem é um dos fatores responsáveis pelo aquecimento do mercado de produtos dermatológicos e cosméticos. Além deste fator é importante destacar a grande influência da independência da mulher, responsável pela decisão de compra nos lares brasileiros e a vaidade masculina que cresce a cada ano, impulsionando o faturamento do mercado cosmético².

Ao se observar estes detalhes, a relação do brasileiro com o cosmético é proveniente de uma cultura de miscigenação de raças tornando o culto ao corpo saudável explicável pelo clima tropical e a utilização de trajes leves que deixam partes do corpo à mostra; à fascinação das mulheres brasileiras pelos cabelos; a utilização de maquiagem diariamente, ao menos pelo uso do batom; a higiene pessoal, através do banho diário, da utilização de desodorantes, deocolônias e a busca da juventude da pele (claramente observada pelo aumento da expectativa de vida e pela vida ativa, social e produtiva)³.

Podemos acompanhar este aumento de consumo no mercado brasileiro e mundial através dos meios de comunicação e associações ligadas ao ramo de cosméticos. Em junho de 2010 O Diário do Comércio apontou: “Apesar da crise econômica que afeta todo o mundo, a indústria cosmética no Brasil está em plena expansão e deve encerrar o ano com crescimento de 10%”. Já a Associação Brasileira de Cosmetologia (ABC) aposta que até o final de 2010, o Brasil ultrapasse o Japão em consumo de cosméticos, ficando atrás somente dos Estados Unidos, que ocupa a primeira posição no ranking. Também segundo a ABC, os consumidores

gastaram no último ano R\$ 25 milhões em produtos de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos. As vendas aumentaram 14,5% em relação a 2008, impulsionados pela melhora da renda da população apesar da crise econômica mundial. Para o Presidente da ABC, Alberto Kurebayashi, o cenário não é recente, pois o mercado tem uma média de crescimento ao longo de 14 anos de 10% ao ano e deve crescer ainda mais em 2010².

Em função deste crescimento, grandes redes estrangeiras chegam ao país, atraindo consumidores potenciais. Observa-se então o encerramento do ano de 2009 com saldo positivo na balança comercial de 131 milhões de dólares².

Os cosméticos são formulados utilizando ingredientes apropriados de alto perfil de segurança e em níveis de concentração adequada. Muitos desses ingredientes foram de início, introduzidos para uso na indústria farmacêutica e posteriormente para cosméticos. Embora não seja a unanimidade, pode-se afirmar que os cosméticos são produtos seguros quando utilizados de maneira adequada e seguindo recomendações do fabricante. As reações adversas não são frequentes e quando ocorrem, na maioria dos casos, é devido ao uso de forma inadequada ou devido a algum acidente⁴.

Dentro de todo este contexto do “boom” de cosméticos, surge a preocupação sobre o correto uso dos mesmos com uma visão toxicológica sobre o quanto destes produtos usados diariamente (que podem chegar a mais de 20) podem acarretar danos a saúde da população e também sobre uma visão em torno de como é feito (se é feito) o controle toxicológico durante o processo de fabricação dos cosméticos, observando a legislação vigente de alguns dos maiores centros de consumo e produção de cosméticos.

Sendo assim, o objetivo do presente trabalho é apresentar uma abordagem da dermatotoxicologia desde a produção do produto até a linha de frente na atenção farmacêutica, fazendo um “intercambio” entre médico (dermatologista), paciente e farmacêutico destacando a multidisciplinaridade como um fator importante na prevenção de dermatites causadas pelo uso inadequado de cosméticos bem como a avaliação toxicológica dos produtos durante a sua produção, sempre visando o bem-estar e segurança do paciente e/ou cliente.

2. CONCEITO E DEFINIÇÃO DE DERMATOTOXICIDADE

A toxicologia é a ciência multidisciplinar que estuda interação entre o organismo e um agente químico capaz de produzir respostas nocivas, levando ou não à morte ou mesmo comprometendo uma função orgânica. A toxicologia de medicamentos e cosméticos estuda a

interação de medicamentos e cosméticos com o organismo, em decorrência de uso inadequado ou da suscetibilidade do usuário⁴.

A dermatotoxicologia, portanto, é a disciplina que lida com os efeitos tóxicos dos compostos que penetram a pele⁵.

3. HISTÓRICO

Os conhecimentos sobre toxicologia datam de registros egípcios de 1500 a.C. onde o homem tinha conhecimentos dos efeitos tóxicos do efeito do veneno extraído de variedades de plantas e animais. Esse conhecimento permitia que ora se protegesse do risco de envenenamento ora se utilizasse esse veneno para abater caças ou como arma contra inimigos⁴.

Os princípios fundamentais do estudo da dermatotoxicologia foram desenvolvidos por Arnold Lehman e John Draize a mais de 50 anos atrás e continuam em vigor até hoje. Este tema tem se mostrado indispensável para abordar os problemas associados com a exposição da pele a produtos químicos⁶.

4. PELE

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano que representa aproximadamente 16% do peso corporal, determinando uma verdadeira capa de proteção e ao mesmo tempo comunicação com o meio externo. Ela exerce diversas funções como a proteção contra agentes externos, controle de temperatura, defesa orgânica, sensorial (dor, calor, frio), estética, absorção e eliminação de agentes químicos, absorção de radiação ultravioleta, síntese de vitamina D, excreção glandular, regulação hemodinâmica, além de se refletir notável influencia nos sentimentos e emoções como: rubor (angústia e vergonha), palidez (medo), ereção de pêlos, sudorese (ansiedade)^{7,8,9,10,11}.

A pele é formada por três camadas distintas sendo: epiderme, derme e hipoderme (figura 1).

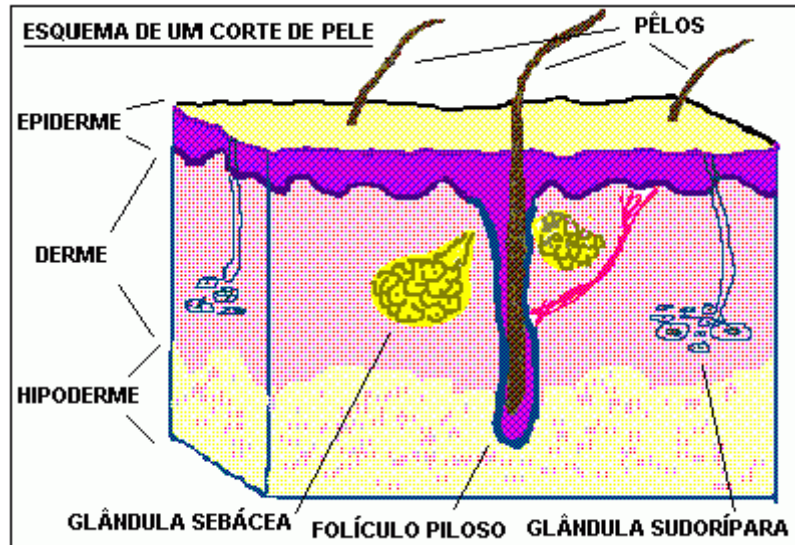


Figura 1: Desenho ilustrativo das camadas da pele: epiderme, derme e hipoderme.

(Fonte: <http://www.dermatologia.net/novo/base/pelenormal.shtml>)

A camada mais externa da pele, chamada de epiderme, é formada por queratinócitos que são produzidos na camada mais inferior da epiderme (camada basal ou germinativa) que evoluem em direção à superfície sofrendo processo de queratinização, dando origem à camada córnea (também chamada estrato córneo), composta basicamente de queratina, proteína responsável pela impermeabilização da pele. A renovação celular constante da epiderme faz com que as células da camada córnea sejam gradativamente eliminadas e substituídas por outras. Também encontram-se na epiderme os melanócitos, que produzem o pigmento que dá cor à pele (melanina), células de defesa imunológica (células de Langerhans, figura 2) e as células de Merkel que estão envolvidas na percepção sensorial. Na epiderme também se originam os anexos cutâneos como unhas, glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e pêlos. É devido à sua elevada organização estrutural e hidrofobicidade que o estrato córneo atua como a principal barreira que se opõe a penetração de substâncias aplicadas topicamente, bem como um reservatório para formulações aplicadas por essa via^{7,8,10,11}.

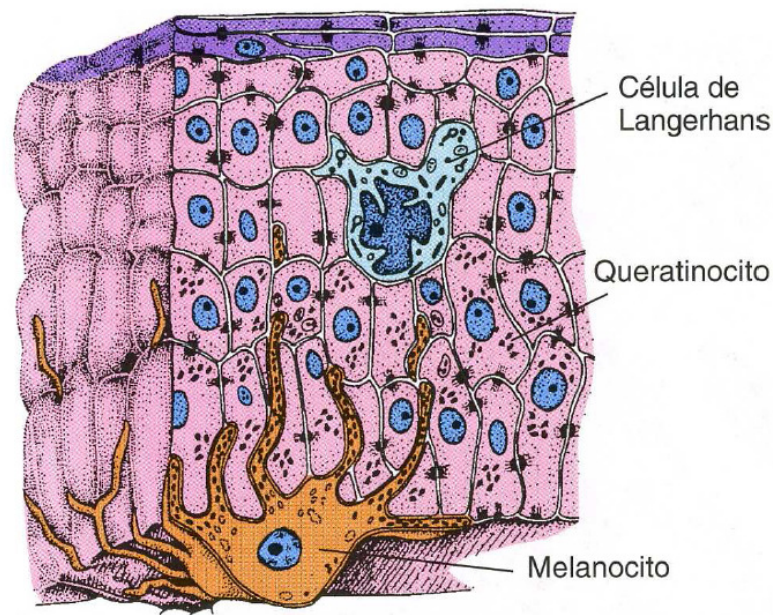


Figura 2: Imagem ilustrativa da célula de Langerhans, Queratinócito e Melanócito.

(Fonte: Escuela de Nanomedicina, La Plata, Argentina)

A derme está localizada entre a epiderme e a hipoderme e suas principais funções são proporcionar resistência e elasticidade para a pele frente a agressões e fornecer nutrientes à epiderme. É constituída por tecido conjuntivo (fibras colágenas, elásticas e de reticulina associada a uma matriz extracelular), vasos sanguíneos e linfáticos e terminações nervosas. Os folículos pilosebáceos e as glândulas sudoríparas que se originam na epiderme, também encontram-se na derme. A derme é dividida em duas camadas: derme papilar (mais superficial, constituída de fibras colágenas mais finas que se distribuem em sentido vertical) e derme reticular (mais profunda, apresentando colágeno mais espesso que se distribui horizontalmente). Devido a presença de vasos sanguíneos e linfáticos na derme, fármacos aplicados topicamente via cutânea, buscando-se ação sistêmica, precisam, necessariamente, permear até a derme para serem absorvidos pelo sistema circulatório e conduzidos até o sítio de ação. Por outro lado, para ação tópica ou regional os fármacos não devem ser absorvidos pela corrente sanguínea, permanecendo majoritariamente na epiderme viável^{7,8,10,11}.

A junção dermo-epidérmica é a faixa na qual a derme e a epiderme se unem. Nesta área, a epiderme invade a derme em forma de dedos, formando as cristas epidérmicas que aumentam a superfície de contato entre as duas camadas, facilitando a nutrição da epiderme pelos vasos sanguíneos da derme^{7,8,10,11}.

A hipoderme, também chamada de panículo adiposo ou tecido celular subcutâneo, é a parte mais profunda da pele, sendo formada por feixes de tecido conjuntivo (que provém da continuação do tecido conjuntivo da derme reticular e por eles passam vasos e nervos) que envolvem células de gordura (adipócitos) e formam lobos de gordura. Atua como reservatório de calor, protege o organismo contra traumas mecânicos e age como isolante térmico^{7,8,10,11}.

A pele, portanto, é a porta de entrada principal para os cosméticos tendo fator determinante na permeabilidade dos mesmos, bem como a sua toxicidade.

5. PERMEABILIDADE CUTÂNEA

A barreira da pele é um complexo sistema de processos químicos, biológicos e físicos que juntos regulam entrada ou saída de agentes externos em contato com a pele. Ela não só impede substâncias valiosas de sair do nosso organismo, mas também inibe substâncias nocivas de entrar¹². O estrato córneo é o regulador primário da penetração percutânea e é um marcador da integridade e função da pele¹³. As barreiras da pele, essenciais à vida, têm desempenhado um papel fundamental na evolução das espécies^{12,13}.

A administração de fármacos na pele para um tratamento local (tópico) ou sistêmico (transdérmico) baseia-se na difusão do fármaco através das diversas camadas da epiderme. O fármaco pode atravessar o estrato córneo através de duas diferentes vias (Figura 2). A via intercelular, que é aquela em que o fármaco difunde-se ao redor dos corneócitos permanecendo constantemente dentro da matriz lipídica e a via transcelular, onde o fármaco passa diretamente através dos corneócitos e da matriz lipídica intercelular intermediária^{13,14}. Algumas bibliografias também consideram a penetração via apêndices, uma rota paralela na qual os fármacos podem ser absorvidos pelo folículo piloso, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas¹³.

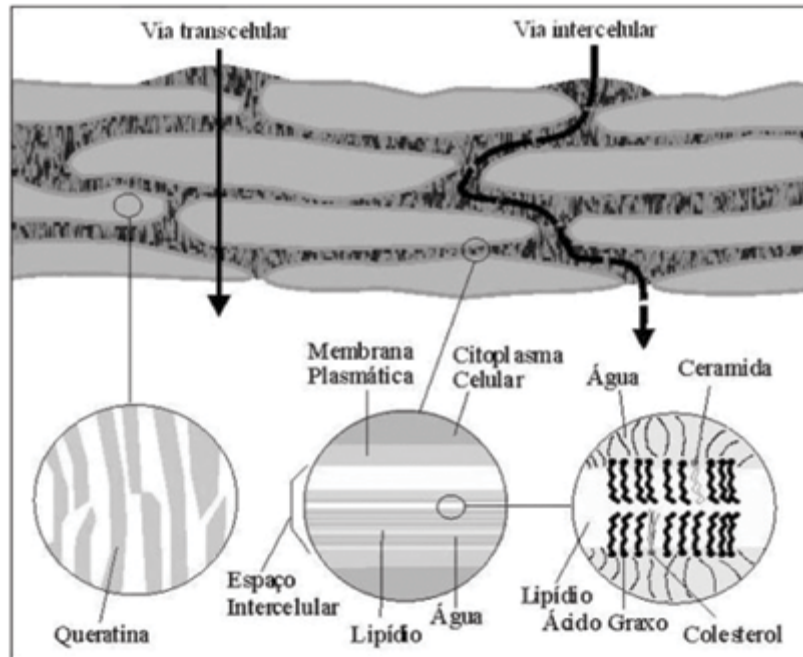


Figura 3: Vias de permeação através do estrato córneo¹³.

(Fonte: Gratieri, 2008)

Atualmente, a investigação das barreiras centrou-se mais na perda de água transepidérmica (PTEA), que expressa medidas de difusão de água através da pele¹⁵, fornecendo apenas uma imagem parcial deste complexo sistema porém, os defeitos na barreira podem ter consequências devastadoras secundárias ao desequilíbrio de água e/ou eletrólitos. A barreira da pele têm múltiplas funções que não são bem compreendidas e necessitam mais pesquisas^{6,12}.

As barreiras cutâneas consistem de pelo menos dois sistemas: um que regula o movimento de fora para dentro, denominado penetração percutânea, e um outro movimento regulador do movimento do interior para o exterior, chamado de egresso percutâneo¹².

Existem importantes variações regionais de penetração cutânea, que têm muito a ver com a anatomia funcional e a evolução dos humanos. A pele é um órgão muito diferente na sua composição micro e macroscópica em relação à localização anatômica no corpo. Por exemplo, a palma da mão é tão permeável quanto o antebraço apesar da espessura relativamente aumentada do estrato córneo, além de que certas áreas da pele mesmo sendo muito próximas como o couro cabeludo e crescimento do cabelo são diferentes, enquanto a palma da mão não é. Do mesmo modo, algumas áreas podem suar abundantemente, enquanto outras são tipicamente secas e descamam. A composição molecular da pele varia de região para região e é mal compreendida. Uma compreensão mais aprofundada da sua estrutura pode

ser um forte preditor de interações medicamentosas para doenças de pele e pode melhorar a eficácia dos fármacos que estão sendo administrados para esta finalidade^{6,12}.

O egresso percutâneo controla a entrega de medicamentos sistêmicos e toxinas para a pele quando a via de exposição é oral ou parenteral. Embora muitas pesquisas sobre o egresso percutâneo enfoquem a PTEA, outras pesquisas também examinaram o egresso de CO₂, Cl⁻, O₂, e K⁺. Estudos detalhados sobre a circulação de eletrólitos através da pele podem melhorar a imagem desta complexa barreira e ajudar na compreensão do papel dos eletrólitos na dermatotoxicologia¹².

Pesquisadores estudaram o movimento do cloreto de potássio e do hidrogênio através da barreira da pele: A pele era ou deslipidizada ou submetida a *tape-stripping*. Embora tenha aumentado a PTEA, o fluxo de eletrólito não foi afetado pela deslipidização (através da medida de íons potássio e cloreto usando eletrodos íon-seletivos). A pele submetida a *tape-stripping* mostrou aumento simultâneo na PTEA e no fluxo transepidermico de cloro e potássio, sugerindo um efeito sobre a barreira do estrato córneo no movimento de íons para fora. Além disso, o pH da pele foi significativamente maior apenas na pele submetida a *tape-stripping*. Como evidenciado pelos experimentos de delipidização, os danos à barreira de água não é sinônimo de prejuízo na barreira de eletrólitos¹².

Em outro estudo, foi analisado o efeito do pH sobre a barreira da pele, juntamente com suas implicações funcionais e clínicas. O pH da pele de um adulto é levemente ácido em torno de 5,4-5,9, enquanto que os bebês nascem com um pH mais neutro e os pacientes idosos têm um pH mais alcalino. Pele úmida ou sebácea (oleosa) também tem um pH em média, mais alto. Além disso, algumas práticas podem elevar o pH da pele, incluindo o uso de sabões e detergentes, assim como a oclusão. Muitas doenças de pele também estão associadas com pH mais altos, como a dermatite atópica, dermatite de contato irritativa e ictiose vulgar. Pacientes diabéticos não insulino-dependente também têm maior pH cutâneo, mas apenas nas regiões intertriginosas. Também foi avaliado o efeito de tensoativos sobre os níveis de pH alterado de pele causados pelo uso de produtos de cuidados da pele. A parte ventral dos antebraços de 20 indivíduos foram submetidos a tratamentos de pH alcalino e pH ácido durante 5 semanas. Posteriormente, uma solução de lauril sulfato de sódio 1% foi aplicada à pele tratada e eritema, irritação e PTEA foram medidos. Eritema e irritação não foram afetados pelo pH, enquanto que a pele tratada com solução alcalina de pH 8 proporcionou um grau significativamente maior de PTEA. Isso indica que os produtos que alteram o pH da pele têm um efeito significativo sobre a integridade da barreira da pele. Embora o pH tenha

demonstrado um papel importante na função de barreira da pele, os mecanismos precisos envolvidos ainda são incertos¹².

Já a técnica de oclusão da pele é aquela que tem melhor distribuição de medicamentos através da manipulação das condições de pele. Estudos têm mostrado que, enquanto o aumento da dose de um fármaco não alterou a penetração, a presença de oclusão significativamente reforçou o caráter penetrativo. A eficácia da oclusão depende da tentativa de penetração de compostos, bem como a quantidade de tempo permitido para a penetração. Em estudos *in vivo* em animais sugerem que a localização anatômica tem impacto também sobre a eficácia oclusional, e estudos em humanos demonstraram que a oclusão resultou no aumento da retenção de água no estrato córneo. Substâncias lipofílicas mostraram-se sensíveis à influência oclusional, enquanto que as solúveis em água, não. Em última análise, a oclusão impede a limpeza ou evaporação acidental dos compostos aplicados e além disso, bloqueia completamente a perda de água por difusão. Métodos oclusivos para facilitar a entrega de fármacos são importantes, mas o efeito sobre o estrato córneo deve ser mais bem estudado. A oclusão da pele, embora melhore a permeabilidade, também permite maior penetração de outros produtos químicos que podem aumentar as dermatites de contato ou alérgica. Ela geralmente usada para facilitar a entrega de medicamentos de uso tópico, aumentando a absorção percutânea do estrato córneo. Isso é feito inibindo a PTEA, assim aumentando a hidratação, temperatura da pele, inchando os corneócitos e outros fatores ainda pouco estudados. Assim, a água é impedida de escapar da barreira da pele, aumentando o índice normal de água em até 50%. No entanto, quando sob oclusão pode prejudicar a barreira de lipídios e danificar o estrato córneo de forma semelhante aos tensoativos. Além disso, a oclusão pode causar irritação quando há o uso prolongado de sistemas terapêuticos transdérmicos. O uso desta técnica pode resultar em dermatite de contato e dano da função da barreira, sem causar impacto no reparo da mesma. Ainda assim, a oclusão permite a absorção de substâncias químicas e antígenos na barreira da pele, sendo os efeitos negativos reduzidos por antiirritantes e agentes de absorção de água. Assim, a oclusão é clinicamente importante, mas seus diversos efeitos sobre a barreira devem ser bem considerados¹².

6. IMUNOLOGIA CUTÂNEA

O sistema imunológico normalmente é capaz de reconhecer o próprio e o não-próprio. Na presença de um agente considerado não-próprio, estabelece-se mecanismos que visam sua

eliminação, gerando imunidade. Quando essas respostas de eliminação se tornam exageradas a ponto de se tornarem prejudiciais ao indivíduo, obtém-se então uma reação de hipersensibilidade ou alergia. Quando ao contrário, onde há falha no sistema imune, o indivíduo se torna imunodeprimido ou imunossuprimido, podendo acarretar em graves e freqüentes infecções. O organismo tem capacidade também de eliminar células alteradas por mutações o que o leva a ter um sistema de vigilância imunológica para detectar essas alterações. Quando este sistema falha, surgem as neoplasias⁸.

Os imunoblastos, originados da medula óssea, diferenciam-se em dois tipos: linfócitos T e B. Os linfócitos T são amadurecidos no timo, onde recebem marcadores de superfície e sofrem eliminação seletiva. Os linfócitos selecionados são capazes de reconhecer antígenos relacionados ao complexo de histocompatibilidade maior (MHC), enquanto aqueles que reconhecem antígenos próprios são eliminados. Os linfócitos apresentam determinantes antigênicos (CD) na superfície de sua membrana. Há dois tipos importantes de linfócitos T: CD4 e CD8. A subpopulação CD4 (auxiliar ou helper) atua modulando o linfócito B e reconhece as moléculas de MHC de classe II. A subpopulação CD8 (supressora ou citotóxica) é bloqueadora e citotóxica e reconhece antígenos associados a MHC de classe I⁸.

As Células NK (natural killer) e células K são de natureza desconhecida, mas possuem função de vigilância imunológica e apresentam poder citolítico⁸.

As citocinas são glicoproteínas solúveis, não-imunoglobulinas, que agem não-enzimaticamente, induzindo e ampliando o desempenho imunológico de outras células. São produzidas por linfócitos, macrófagos, células de Langerhans e queratinócitos. A interleucina 1 (IL-1) é produzida pelo macrófago e aumenta a resposta imune, também estimulando o linfócito T helper. A interleucina 4 (IL-4) é produzida no linfócito T e estimula o linfócito B a produzir plasmócitos formadores de IgE⁸.

Os antígenos são substâncias que estimulam a formação de anticorpos humorais ou alteram a resposta dos linfócitos. É considerado completo quando possui capacidade de produzir imunogenicidade e reagir com os anticorpos (antigenicidade). Para isso, seu peso molecular deve ser elevado (mais de 10.000 daltons). Quando o antígeno tem baixo peso molecular, necessitando se acoplar a uma proteína para se tornar imunocompetente é chamado de incompleto ou hapteno. O sitio específico do antígeno ao qual o anticorpo se une é chamado de epítopo ou determinante antigênico. Uma molécula grande pode ter muitos epítopos diferentes, mas todos específicos para aquela molécula. Anticorpos diferentes podem se unir a uma mesma região antigênica se posicionarem no mesmo epítopo⁸.

Os superantígenos são proteínas produzidas por bactérias e vírus que se ligam diretamente às moléculas do MHC de classe II e, sem serem processados pelas células apresentadoras de antígenos, são capazes de ativar os linfócitos T. Quando os superantígenos estimulam as células T, particularmente as exotoxinas superantigênicas estafilocócicas, pode ter importância na patogênese da inflamação cutânea, incluindo a dermatite atópica e a psoríase⁸.

Os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos que secretam as imunoglobulinas ou anticorpos, responsáveis pela imunidade humoral. As moléculas das imunoglobulinas são constituídas por quatro cadeias polipeptídicas, ligadas por pontes dissulfeto, sendo duas cadeias pesadas de 50.000 daltons e duas cadeias leves de 25. daltons. O uso de enzimas, degrada a molécula da imunoglobulina em dois fragmentos Fab e um fragmento Fc. O fragmento Fab liga-se aos antígenos. O fragmento Fc é a parte que se liga aos receptores da membrana plasmática das células, por exemplo IgG aos macrófagos e IgE aos mastócitos. O Fc também é a parte que identifica as subclasses das imunoglobulinas e é a porção que contém sitio de ativação do complemento. As imunoglobulinas são secretadas no soro, sendo designadas IgG, IgA, IgM, IgD e IgE⁸. Suas funções e características estão descritas no Quadro 1⁸.

Quadro 1: Classificação e características das imunoglobulinas

Imunoglobulina	Subclasse	Fixa complemento	Atravessa Placenta	Características
IgG	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ e γ_4	Sim (exceto gama 4)	Sim	-representa 75% das imunoglobulinas séricas; -representa infecção passada; -compreende anticorpos antibacterianos, antivirais, antitoxinas, entre outros.
IgM	----	Sim	Não	- representa infecção ativa recente; - participa de reações bactericidas e citotóxicas; - a formação deste é a primeira resposta de todos os indivíduos após a primeira

				injeção de um antígeno protéico.
IgA	IgA1 e IgA2	Não*	Não	<ul style="list-style-type: none"> - principal anticorpo de secreções como saliva, lagrima, colostro, secreções gastroentéricas, broncopulmonares e genito-urinárias; - é a imunoglobulina que age protegendo as superfícies mucosas de organismos infecciosos e suas toxinas; - não se liga a mastócitos ou macrófagos.
IgD	---	Não	Não	<ul style="list-style-type: none"> - é a imunoglobulina mais freqüente na superfície do linfócito B, acreditando-se que atue como receptor que controla a síntese de anticorpos pelo linfócito B.
IgE	---	Não	Não	<ul style="list-style-type: none"> - concentrações séricas baixíssimas; - também chamada de reagina; - é o anticorpo formado pelos indivíduos atópicos, predispondo a manifestações anafiláticas, asma, urticária e angioedema; - está aumentada nas parasitoses e na dermatite atópica.

* não fixa complemento pela via clássica, mas pode o fazer por uma via alternativa iniciando com C3 como ocorre na dermatite herpetiforme.

A ligação dos anticorpos aos antígenos envolve ligações não-covalentes. As interações entre eles são potencialmente reversíveis, dependendo das concentrações locais de anticorpo e de antígeno e, assim, são suscetíveis à ruptura. Uma vez que um patógeno ou um antígeno tenha sido identificado como estranho, torna-se vantajoso marcá-lo para destruição de forma mais permanente. Isso é obtido por um sistema de proteínas sanguíneas conhecido coletivamente como sistema do complemento. A ativação do sistema do complemento inicia uma série de reações enzimáticas em que a clivagem proteolítica e a ativação de proteínas sucessivas do complemento leva à ligação covalente ou à fixação dos fragmentos do complemento à superfície do patógeno. Uma importante consequência disso é a captação e a destruição dos micróbios recobertos por complemento pelos fagócitos que portam receptores para esses fragmentos de complemento. O sistema do complemento é representado pela letra C, seguida do número correspondente à sua fração. Existem dois mecanismos independentes que ativam a cascata do complemento. A via clássica (C1q, C1r, C1s, C4, C2, C3, C5, C6, C7, C8, C9) que é ativada pela IgM, IgG, DNA e proteína C-reativa e a via alternada ou sistema de properdina que se inicia a partir de C3, sem a participação de C1, C2 e C4. Essa via é ativada pela IgA ou por fatores não imunológicos. O complemento é importante nas reações de hipersensibilidade do tipo II e III, quando é consumido de forma excessiva, levando à hipocomplementenemia. No entanto, não participa da reação do tipo IV⁸.

Os linfócitos T são responsáveis pela resposta mediada por células e os linfócitos B, pelas respostas de natureza humoral. Os eventos imunológicos são complexos, mas os autores Gell e Coombs propuseram uma classificação abrangente e didática, dividindo as reações imunológicas em 4, sendo elas:

6.1 Reação do tipo I (reagínico-anafilática)

A reação do tipo I resulta da ligação do antígeno à IgE específica para o antígeno, através de sua fração Fc e fixa-se a células com receptores de alta afinidade, como os mastócitos nos tecidos e basófilos no sangue. O antígeno ligado ao menos a duas moléculas de IgE, fixado na membrana dessas células, promove sua degranulação, liberando mediadores inflamatórios como as substâncias vasoativas, principalmente a histamina, capazes de desencadear vários efeitos (alterações na microcirculação, contração de músculos lisos, aumento da permeabilidade vascular, edema e choque). Clinicamente, estes efeitos se

traduzem em choque anafilático, urticária, edema angioneurótico, asma, rinite alérgica e dermatite atópica. O choque anafilático é raro e geralmente acontece em reação a picada de inseto ou reação a fármacos como penicilina e anestésicos e pode ser piorado pelo estresse ou exercício físico. O processo pode ser desencadeado em poucos minutos, e por isso é chamada hipersensibilidade imediata^{8,16}.

6.2 Reação do tipo II ou citotóxica

Esta reação difere da anterior porque anticorpos são do tipo IgM e IgG, e reagem frente a antígenos ligados a superfície celular (fármacos) ou a componentes naturais do próprio organismo. No caso dos antígenos serem os próprios constituintes celulares, temos como exemplo, a incompatibilidade sanguínea. São causadas por pequenas moléculas que se ligam covalentemente a componentes da superfície das células humanas, produzindo estruturas modificadas que são percebidas como estranhas pelo sistema imune. Durante a interação antígeno-anticorpo, normalmente há ativação do complemento, do sistema de cininas plasmáticas, de macrófagos e de células NK, resultando em reação de citotoxicidade e lise celular. Este tipo de reação ocorre em situações como anemia hemolítica, pênfigos e penfigóides, entre outras^{8,16}.

6.3 Reação do tipo III (reação mediada por imunocomplexos)

Nesta reação os antígenos livres, ao interagirem com anticorpos circulantes (IgG), formam imunocomplexos que se precipitam na luz dos vasos e espaços tissulares. O dano tissular depende da quantidade de complemento fixada, sendo maior, quando há equivalência antígeno-anticorpo e, diminuindo, com o aumento excessivo de antígeno ou de anticorpo. Quando há excesso de anticorpos formam-se imunocomplexos grandes, insolúveis, que são menos lesivos aos tecidos. Complexos formados quando há equivalência ou moderado excesso de antígenos são pequenos, solúveis e mais lesivos aos tecidos. Esses complexos, ao se depositarem, ativam o sistema do complemento, fazendo com que as frações C3a e C5a, que são anafilotoxinas, atraiam os polimorfonucleares. Participam também os sistemas das cininas e da coagulação sanguínea. Há aumento da permeabilidade vascular, havendo reação inflamatória local, agregação plaquetária, formação de microtrombos e liberação de enzimas lisossômicas pelos neutrófilos, promovendo reação inflamatória vascular com resultante dano à estrutural endotelial. Doenças causadas por imunocomplexos podem ser agudas ou crônicas

como a doença do soro e o lúpus eritematoso sistêmico. Outras manifestações dermatológicas são eritema polimorfo, eritema nodoso, urticárias, vasculite, entre outras^{8,16}.

6.4 Reação do tipo IV (imunidade mediada por células)

É a reação dependente das células T, não havendo participação de anticorpos. O antígeno penetra na pele e é capturado por uma célula apresentadora de antígeno (CAA), normalmente a célula de Langerhans. O antígeno é processado, associando-se a moléculas da classe MHCII para, junto com as interleucinas IL-1 e IL-6, promover a ativação e a proliferação clonal de linfócitos T de memória que são específicos para esse antígeno. O linfócito ativado, principalmente do tipo TH1, sintetiza interleucinas como IFN- γ e TNF- α , que contribuem para recrutar e ativar outras células do tipo NK, LAK (lymphokine activated killer cells) e macrófagos, determinando o produto final, que é inflamação. Clinicamente, esses processos reativos são observados após 14h até 14 dias de sua formação com a máxima expressão em 48-72h, e por isto é chamada hipersensibilidade retardada/tardia. Este tipo de reação tem a dermatite de contato como sua maior expressão clínica^{8,16}.

7. TOXICIDADE CUTÂNEA

O crescente reconhecimento e interesse na pele como um órgão-alvo e via de entrada para compostos potencialmente tóxicos tem alimentado o rápido crescimento no campo da dermatotoxicologia ao longo dos anos⁶.

A toxicidade resultante de qualquer produto químico é determinada por sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) pelo corpo. A falha em reconhecer os princípios de ADME, mesmo para agentes considerados seguros em níveis de exposição baixos, podem comprovadamente ter consequências graves⁶.

Exposições dérmicas podem surgir do contato direto da pele com um produto químico, bem como da exposição aos materiais transportados pelo ar. Sempre que a exposição cutânea está envolvida, as avaliações de risco à saúde humana incluem estimativas de absorção cutânea da percentagem de absorção ou de absorção de estado estacionário (fluxo). Constantes de permeabilidade podem ser utilizadas como constantes de velocidade normalizada para a determinação da permeabilidade em várias doses⁶.

7.1 Absorção

A absorção percutânea é o componente principal da dermatotoxicologia. Apesar de a pele ser uma excelente barreira aos agentes químicos, muitos dos quais entram em contato, alguns produtos químicos podem ser absorvidos pela pele em quantidades suficientes para produzir efeitos locais e sistêmicos. Após contato com a pele, a difusão através do estrato córneo é o primeiro passo para os agentes com potencial causarem dermatite. Apesar de ser considerados "absorvidos", certos compostos podem se ligar ao estrato córneo e, eventualmente, serem perdidos com a esfoliação da pele. Outros produtos químicos podem ter uma penetração limitada, com ligação e retenção encontrada na epiderme inferior ou na derme. Esta retenção de resíduos, conhecidos como substantividade, podem atuar como reservatórios de produtos químicos de longa duração na pele ou pode não resultar em resposta biológica. A questão da substantividade deve ser considerada em certas medidas de penetração dérmica. A absorção dos compostos através da pele varia, dependendo das propriedades químicas de penetração em si, características anatômicas, estruturas epidérmicas e muitos outros fatores que foram abordados anteriormente em permeabilidade cutânea⁶.

7.2 Distribuição

Uma vez absorvido pela pele, penetrantes podem causar reações locais, ou podem entrar na circulação para produzir efeitos sistêmicos. A distribuição de um composto para chegar a locais ou órgãos do corpo depende do fluxo sanguíneo e interações celulares e moleculares com os componentes do sangue como a albumina. Novamente, essas interações vão depender das propriedades físico-químicas da substância química em questão. O papel da aplicação tópica ou administração oral na distribuição de medicamentos para a pele não é totalmente compreendida. Há uma necessidade de desenvolvimento de melhores técnicas para quantificar a distribuição em subcompartimentos como glândulas écrinas, apócrinas e sebáceas, os inúmeros componentes do cabelo, entre outros⁶.

7.3 Metabolismo

A pele é capaz de uma ampla gama de funções metabólicas, e é reconhecida como um local importante de biotransformação e transformação fotoquímica. Geralmente, as reações de biotransformação tendem a desintoxicar compostos químicos absorvidos pelo corpo porém, existem algumas substâncias químicas que têm baixa toxicidade inerente, mas são ativadas por biotransformação em metabólitos tóxicos. Muitos xenobióticos devem ser metabolizados em produtos mais solúveis em água, antes que possam ser excretados na urina. Metabólitos

resultantes de reações cutâneas podem ter propriedades físico-químicas e características que diferem da penetração do composto original. O metabolismo cutâneo parece desempenhar um papel essencial na absorção de compostos lipofílicos, transformando-os em metabólitos mais solúveis em água. Além de xenobióticos, o metabolismo cutâneo é importante também para substratos endógenos tais como a vitamina A e a vitamina D. Apesar de os níveis mais significativos de enzimas metabolizadoras de xenobióticos serem encontradas na epiderme viável, enzimas residuais podem ser dispersas no estrato córneo, onde elas são capazes de biotransformar substâncias como primeira pele transversal. No entanto, a pele não tem a capacidade de metabolizar todas as substâncias químicas como, por exemplo, o hexaclorofeno que quando aplicado topicamente parece não ser facilmente metabolizado. A epiderme viável contém várias fases e enzimas capazes de metabolizar substâncias químicas exógenas, incluindo oxidases de função mista, glutationa transferases e glucuroniltransferases. A expressão de várias enzimas do citocromo P-450 tem sido relatadas em pele humana. Estas incluem a expressão constitutiva do gene CYP1A1, 1B1, 2B6 e 3A5, e a expressão indutível de CYP1A1 e 1B1 pelo UVB em queratinócitos humanos. Embora estudos mostrem que o metabolismo cutâneo é muito menos extenso do que o metabolismo hepático, as diferenças qualitativas na capacidade metabólica também existem entre estes dois órgãos. A pele não mostra apenas a atividade metabólica diferente do fígado, como também enzimas específicas para metabolizar xenobióticos. A especificidade da atividade metabólica no que diz respeito à isoenzimas e seus substratos, bem como as taxas de atividade, fazem a extrapolação de dados obtidos em animais para humanos duvidosa. Ademais, a cinética do metabolismo e excreção podem mesmo variar grandemente entre os compostos estruturalmente relacionados. Notavelmente, as diferenças na biotransformação entre as vias oral e dérmica existem, fazendo uma extrapolação de uma rota para outra imprópria. Ainda que os mesmos metabólitos sejam produzidos, o padrão de metabólitos pode ser diferente entre duas rotas como foi demonstrado em estudos com alguns piretróides⁶.

7.4 Excreção

O rim é o órgão mais importante para a excreção de compostos xenobióticos, seguido da excreção biliar nas fezes. No caso dos gases, a exalação pelos pulmões é uma via de excreção. A eliminação de compostos por secreções do corpo como suor, saliva, lágrimas e leite também são conhecidos. A eliminação não pode ser proporcional à dose absorvida. Para os compostos que são excretados em grande parte não metabolizados, concentrações urinárias

podem ser lineares em relação à exposição. Outros compostos são amplamente discriminados em numerosos metabólitos, cada um dos quais pode ser difícil de quantificar e relacionar com a exposição ou penetração cutânea. Existem ainda outros produtos químicos para os quais os padrões de excreção de metabólitos são desconhecidos⁶.

8. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DERMATOTOXICIDADE

8.1. Dermatite de Contato

A dermatite de contato é definida como uma inflamação cutânea resultantes da interação de um agente externo e a pele¹⁷. Subclasses induzidas por reações cutâneas incluem fototoxicidade, alterações na pigmentação, dermatite de contato irritativa (DCI) e dermatite de contato alérgica (DCA). Para DCI e DCA, tanto os processos imunes como os não imunes podem estar envolvidos nos processos inflamatórios⁷. A toxicidade imunológica é referida como dermatite alérgica, enquanto que a toxicidade inflamatória não imunológica da pele resultantes de contato é referida como irritação primária^{7,17}. Clinicamente, as lesões incluem eritema, descamação e vesiculação em áreas da pele que tiveram contato direto com o agente químico^{6,17}. Embora sutil, claras diferenças na resposta inflamatória distinguem a dermatite de contato irritativa e alérgica⁶.

Muitos agentes químicos irritantes e alérgenos ainda precisam ser elucidados. Determinar o potencial irritante de vários produtos químicos podem ser realizados utilizando o teste de Draize. O Teste de Draize determina eritema e edema, avaliados em momentos após a aplicação na pele. Embora vesiculação, ulceração e graves formações de escara não estão incluídos na pontuação da escala de Draize, todos os testes “*Draizetype*” são utilizados para avaliar a corrosão, bem como irritação. As avaliações crônicas são normalmente feitas com 7 e 14 dias e mais tarde com 35 dias após a aplicação⁶.

8.1.1 Dermatite de contato irritativa (DCI)

É a forma mais comum de transtornos induzidos por contato, representando aproximadamente 80% dos casos¹⁸ e ocorre em profissões em que os indivíduos são expostos a diferentes tipos e doses de substâncias irritantes. A reação irritante é descrita como uma inflamação localizada que produz lesão celular direta sobre a penetração cutânea do agente irritante. É caracterizada por "não-sensibilização" e a intensidade da resposta inflamatória é proporcional à dose de exposição. A duração da exposição, frequência de contato e oclusão

também são influências importantes no aparecimento dos sintomas clínicos. Há 10 tipos de DCI, que estão descritas no quadro 2⁶.

Quadro 2: tipos de DCI⁶

Tipos de DCI	início dos sintomas
DCI aguda	aguda - exposição única
DCI aguda retardada	retardada - 12 a 24h ou mais
reação irritante	aguda – exposição múltipla
DCI crônica	desenvolvimento lento - semanas a anos
DCI traumática	desenvolvimento lento - subsequente ao trauma
DCI acneiforme	desenvolvimento moderadamente lento - semanas a meses
irritação não eritematosa (suberitematosa)	desenvolvimento lento
irritação subjetiva (sensorial)	agudo
dermatite de atrito	desenvolvimento lento
eczema asteatórico irritante	desenvolvimento lento

As causas mais freqüentes da DCI incluem a exposição excessiva a água, contato com plantas e produtos alimentares, detergentes e outros agentes de limpeza, solventes, plásticos, produtos a base de vaselina, lubrificantes e resinas. Os testes para determinar o potencial irritante de produtos químicos específicos envolvem aplicação única ou repetida do material na pele^{6,17}.

Os testes de irritação feitos em animais incluem o teste de Draize, para avaliar a irritação primária da pele e a corrosão e método “Patch” de oclusão em coelhos albinos. Estudos do tipo “não-Draize” em animais também podem ser realizados para avaliar o potencial de irritação cumulativa de produtos químicos. Como esses testes não são exigidos por agências reguladoras, o impulso para a sua utilização é em grande parte para o desenvolvimento de produtos mais bem tolerados pelos consumidores. Estes testes geralmente não são tão bons como testes padronizados como o de Draize, com muitas variáveis introduzidas pelos próprios pesquisadores. Repetidas aplicações de “patch test”, em que os materiais são aplicados diluídos no mesmo lugar a cada dia por 15-21 dias, tem sido mostrados com várias espécies. O animal mais usado é o coelho. Os locais do teste são avaliados por eritema e edema conforme a escala de Draize ou utilizando-se escalas mais descritivas, desenvolvidas pelo investigador⁶.

Ensaio de irritação em humanos também estão disponíveis, desde que a toxicidade sistêmica de dose absorvida seja baixa e o consentimento tenha sido obtido. Novos materiais com efeitos desconhecidos devem ser testados em animais antes da aplicação em seres humanos. Por causa das incertezas da extrapolação interespecies, os ensaios realizados em humanos têm preferência sobre os realizados animais. Muitas formas de um único “patch test” tem sido publicadas. A duração da exposição do teste varia entre 1 e 72h⁶.

No procedimento para “patch test” de aplicação única descrito pela Academia Nacional das Ciências dos Estados Unidos, sugere-se um período de exposição de 4h. No entanto, um período de 30 minutos a 1h, pode ser desejável para testes de novos materiais e compostos voláteis. Muitos pesquisadores usam períodos de 24-48h para os materiais destinados ao contato com a pele. As reações persistentes podem ser avaliadas, durante 3-4 dias. As respostas podem ser avaliadas após a remoção do patch de acordo com a escala de Draize para eritema e edema. Escalas integradas entre 4 e 16 pontos foram publicadas e são geralmente preferidos para a escala de Draize. Pelo menos um material de referência deve ser testado e utilizado como padrão para comparações. Investigadores podem aceitar as diferenças média de 1U em uma escala de classificação, o uso de testes estatísticos para analisar os dados, ou testar doses múltiplas e calcular a dose de irritação mediana das respostas (ID₅₀)⁶.

8.1.1.1 Dermatite irritativa aguda

Alguns produtos, quando aplicados diretamente na pele podem destruir o tecido, resultando em necrose da pele no local da aplicação. Substâncias químicas que produzem necrose na pele, formação de tecido cicatricial, ou irritantes agudos que causam a formação de tecido cicatricial, são descritos como corrosivos. Outros produtos químicos que provocam inflamação local são descritos como irritantes agudos. Substâncias fortemente reativas podem produzir uma resposta irritante aguda ou queimaduras químicas após exposição única. Dermatite irritativa aguda, também conhecida como irritação primária, resulta do contato com tais substâncias irritantes potentes. O tempo de latência entre a exposição e o aparecimento dos sintomas é curto. No entanto, a DCI aguda retardada pode ser característica de certas substâncias irritantes, onde a inflamação é provocada após um período de latência mais significativo de 8-24 horas após a exposição⁶.

A dermatite de início agudo, geralmente é o resultado de acidentes no ambiente agrícola ou industrial. Exposições individuais a produtos químicos irritantes geralmente

provocam reações locais, que são restritos à área de contato e os sintomas geralmente desaparecem logo após a exposição. A disponibilidade de fichas de segurança e os esforços para divulgar informações de segurança para os trabalhadores diminuiu consideravelmente a frequência de ocorrência de dermatite irritativa aguda no contexto ocupacional⁶.

8.1.1.2 Dermatite irritativa cumulativa

É o tipo mais comum de DCI, se desenvolvendo após um longo período de até anos após a exposição sutil a irritantes químicos. Devido ao aparecimento tardio e variação na susceptibilidade individual, a DCI cumulativa pode ser diagnosticada como DCA. A DCI cumulativa tende a se tornar crônica, surgindo como uma consequência dos repetidos contatos da mesma área da pele com o irritante ou a exposição em uma frequência que é mais rápida do que o tempo de recuperação⁶.

A exposição a irritantes cumulativos podem ocorrer em áreas residenciais, bem como no contexto ocupacional. Os agentes que levam a respostas cumulativas muitas vezes não são potentes, mas irritantes fracos. Apesar de que cada produto químico por si só pode provocar uma reação menor, a exposição múltipla, simultânea ou posterior pode levar a efeitos aditivos e aumentar a resposta da pele. A resposta de tais exposições repetidas também é chamada de fadiga da pele⁶.

8.1.2 Dermatite de contato alérgica (DCA)

A alergia de contato causada por ingredientes de produtos cosméticos é um problema bem conhecido e, estudos indicam que cerca de 6% da população tenha uma alergia de contato relacionada a cosméticos. A alergia é a hipersensibilidade a uma determinada substância e sempre envolve o sistema imunológico. A característica que distingue uma resposta alérgica é a sua especificidade, com uma reação inflamatória que ocorre exclusivamente a um determinado agente alergênico ao qual o indivíduo suscetível foi exposto anteriormente. Indivíduos atópicos são mais suscetíveis às respostas imediatas, devido à sua predisposição a produzir grandes quantidades de IgE aos agentes comuns. A DCA envolve a inflamação imune-mediada em resposta à exposição repetida da pele aos compostos irritantes. Diferentemente da DCI, a DCA pode resultar da exposição mais limitada, em uma sequência de sensibilização a uma substância química específica. Os mecanismos responsáveis por reações alérgicas têm sido bem estudados, com quatro tipos de reações alérgicas já descritas anteriormente no tópico imunologia cutânea⁶. Frequentemente, a reação alérgica

desencadeada em resposta ao contato com substâncias alergênicas é do tipo IV (hipersensibilidade tardia ou retardada)^{6,17}. A DCA é considerada como típico desta hipersensibilidade retardada. Menos frequentemente são os resultados das reações do tipo I (reações de hipersensibilidade imediata), caracterizados por urticária e um "vergão" no local de contato. Ambos os mecanismos, imunológicos (tipo I) e os não imunológicos podem produzir urticária de imediato, mas transitória, iniciada dentro de alguns minutos e solucionada dentro de algumas horas. As alergias baseadas em respostas inflamatórias estão presentes após um período de latência de 12-24h após contato com o alérgeno, e em geral desaparecem entre 7 e 21 dias. No entanto, com exposição prolongada ou persistente, os sintomas crônicos evoluem e podem persistir por semanas após o contato com o antígeno cessar⁶.

Dentre os supostos agentes causadores de DCA incluem-se compostos orgânicos e inorgânicos contidos em pesticidas, cosméticos, medicamentos, aditivos alimentares e produtos químicos comerciais. O "patch test" é o método padrão usado para identificar e distinguir os alérgenos de contato alérgico da resposta irritante. O teste envolve a aplicação de várias substâncias na pele. A pele é examinada após as 48h iniciais, e novamente depois de 48 horas adicionais. Já a identificação de agentes que supõe-se que cause urticária de contato imunológica são confirmados pelo "prick test" e não pelo "patch test". Os "patch test" repetitivos (RIPT), envolvendo um protocolo de indução e de desafio por exposição repetida a "patches", são usados principalmente em seres humanos para a avaliação do potencial de sensibilização alérgico. Quando foi desenvolvido por Draize, o delineamento experimental exigia 10 exposições sucessivas a cada objeto de um painel de 200 pacientes. Esse número parece ter sido amplamente baseado em conjecturas e tem sido criticado por sua intensidade de trabalho e inadequada estatística. A sensibilidade do teste foi mais tarde reforçada com aumento das concentrações de material de estudo e métodos oclusivos, permitindo o uso moderno da RIPT com painéis de teste de 100 pacientes ou menos⁶.

Testes preditivos em animais para determinar o potencial de substâncias que induzem hipersensibilidade tardia em humanos são realizados em cobaias. A maioria destes testes visuais avalia as respostas do eritema e edema em locais de pele cortada e tratada. Estes testes incluem o teste de Draize, teste de Buehler, teste epicutâneo aberto (OET), teste de otimização, entre outros. O teste de sensibilização de Draize consiste em múltiplos desafios e induções intradérmicas. Embora o método de Draize ainda seja válido para a avaliação do

potencial de irritação da pele, seu uso tem sido largamente substituídos por testes com a mesma essência porém, mais elaborados⁶.

8.1.3 Fototoxicidade (fotoirritação)

É definida como uma resposta não-imunológica induzida pela luz solar a um agente fotoativo. Particularmente na faixa ultravioleta do tipo A (UVA), a luz estimula determinados produtos químicos que são fotoativos sobre ou sob a pele, resultando em reações fototóxicas ou fotoalérgicas na pele. Comumente encontra-se agentes fototóxicos incluindo compostos naturais derivados de plantas, tais como psoralenos e 5-metoxipsoraleno (bergapteno). Psoralenos são sintetizados por uma grande variedade de plantas como salsa, aipo, funcho, endro, e frutas cítricas, enquanto o bergapteno é o componente ativo de um ingrediente de perfumaria bem conhecido, o óleo de bergamota⁶.

Os efeitos cutâneos da fotoirritação imitam a irritação primária da pele e alergia de pele, respectivamente, exceto naqueles comprimentos de onda de luz apropriadas para induzir o efeito tóxico. Reações agudas, eritema e bolhas podem aparecer logo após a exposição à luz ultravioleta. As reações crônicas podem se apresentar como hiperpigmentação e espessamento da pele afetada. Mecanismos podem envolver a geração de produtos reativos iniciada por estes produtos químicos fototóxicos no momento em que são ativados. Estes produtos reativos, em seguida, continuam causando danos a macromoléculas e componentes celulares. Este dano pode iniciar a resposta inflamatória, resultando em sinais clínicos de fotoirritação. A radiação UV pode também alterar a função imune das células de Langerhans, resultando em respostas fotoalérgicas. Ademais, produtos químicos ativados pela luz também podem ser potencialmente cancerígenos⁶.

8.1.4 Dermatite de contato fotoalérgica

Com a exposição a luz ultravioleta, alguns produtos químicos só produzem uma reação alérgica. Ao contrário de fototoxicidade, reações fotoalérgicas exigem sensibilização prévia, com reações resultantes de um contato posterior com o produto químico. Compostos fotoalérgicos incluem antimicrobianos como as sulfonamidas e inesperadamente, um ingrediente de filtros solares, ácido para-aminobenzóico (PABA). Notavelmente, psoralenos são fototóxico e também são fotoalérgicos⁶.

Novamente, os testes preditivos em cobaias e homens seguem os métodos básicos desenvolvidos por Draize, com a adição de UVA. Originalmente desenvolvido por Stephen

Epstein, o teste diagnóstico utilizado internacionalmente photopatch, envolve a aplicação de patches em dois locais em que candidatos a alérgenos são aplicados. Em um local o patch permanece coberto enquanto o outro local é exposto a 5-10J de UVA por 24-48h. Uma substância química é considerada um fotoalérgeno se o local exposto a UVA torna-se positivo, enquanto o local coberto permanece negativo porém, este teste não é totalmente confiável. Na verdade, os fotoalérgenos mais conhecidos foram identificados clinicamente, e não por testes toxicológicos preditivos⁶.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no seu guia para avaliação de segurança de produtos cosméticos, define a irritação como uma intolerância local podendo corresponder a reações de desconforto menores, mas também a reações mais ou menos agudas, variando sua intensidade, desde ardor, coceira e pinicação podendo chegar até a corrosão e destruição do tecido. Todas estas reações se restringem à área em contato direto com o produto. Também no mesmo guia há a definição de sensibilização, que como corresponde a uma alergia, uma reação de efeito imediato (de contato ou urticária) ou tardio (hipersensibilidade). Ela envolve mecanismos imunológicos e pode aparecer em outra área, diferente da área de aplicação. Portanto, é importante insistir que no campo da imunologia deve-se, não apenas, verificar se um produto pode desencadear uma resposta alérgica em pessoas pré sensibilizadas, mas também, verificar se o próprio produto não é capaz de induzir uma reação alérgica ao consumidor¹⁸.

Além disso, outros conceitos importantes de manifestações clínicas de toxicidade da pele são:

8.2 Irritação dérmica

Definido como a produção de danos reversíveis na pele após a aplicação de uma substância teste por até quatro horas¹⁸.

8.3 Irritação cutânea após exposição repetida

Substâncias que podem causar ressecamento da pele, descamação ou fissuração cutâneas após exposição repetida, mas que não pode ser considerado um irritante da pele enquadram-se nesta categoria¹⁸.

8.4 Corrosão dérmica

Definida como a produção de danos irreversíveis à pele, ou seja, necrose visível através da epiderme e na derme, após aplicação de uma substância teste por até quatro horas. As reações

corrosivas típicas são úlceras, hemorragias e escaras sanguinolentas e, no final de observação de 14 dias, por descoloração devido ao branqueamento da pele, áreas de alopecia e cicatrizes¹⁹.

8.5 Irritação ocular

Definida como a produção de alterações no olho após a aplicação de uma substância de teste na superfície anterior do olho, que são totalmente reversíveis dentro de 21 dias de aplicação¹⁹.

8.6 Corrosão ocular

Definida como a produção de lesões do tecido ocular ou enfraquecimento físico grave da visão, após a aplicação de uma substância de teste na superfície anterior do olho, que não é totalmente reversível dentro de 21 dias de aplicação¹⁹.

9. PRODUTOS QUE CAUSAM IRRITAÇÃO

A avaliação e a detecção do número de reações alérgicas de contato a cosméticos não é simples. Em geral um consumidor que tem problema com cosméticos tentará primeiramente ligar, por tentativa e erro, o problema a um produto cosmético em particular e, então, substituir o produto por outro. Somente quando o produto suspeito não pode ser identificado ou quando a dermatite persiste após o produto suspeito ter sido substituído, é que o consumidor procura ajuda de um profissional da saúde que nem sempre é o mais capacitado a diagnosticar o problema. Conseqüentemente só uma pequena parte da população com problemas de intolerância a cosméticos são assistidos por um dermatologista²⁰.

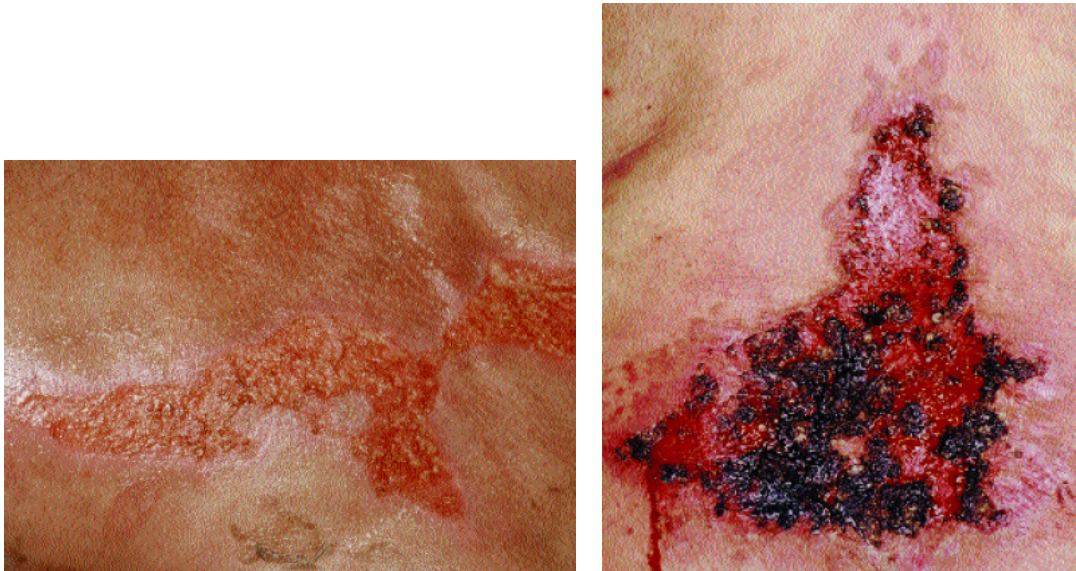
Além dos muitos fatores envolvidos na sensibilização a um produto cosmético específico, devem ser levados em consideração quando se procura um alergênico a popularidade e a composição do produto, as concentrações de seus ingredientes, o uso de substâncias para aumentar a penetração cutânea, o local de aplicação, a condição da pele, o tempo de contato, a frequência de aplicação e efeitos cumulativos²⁰.

Como exemplo de produtos que causam irritação dérmica temos os detergentes que possuem propriedades físico-químicas cruciais para o aparecimento de reações inflamatórias na pele. A pele, como já descrito anteriormente, é um órgão imunocompetente, totalmente capaz de iniciar uma reação inflamatória em resposta a produtos irritantes. Grande parte dos detergentes possui propriedades físico-químicas que são cruciais para o aparecimento destes

eventos, ou seja, a ligação destas moléculas com a queratina juntamente com a desnaturação de proteínas, causada pela entrada de irritantes no estrato córneo, levam a alterações na membrana que estão diretamente relacionadas à indução de respostas cutâneas²¹.

Além disso, o fenol é um composto orgânico da série aromática, derivado do benzeno, utilizado na medicina há muitas décadas. Tem indicações diversas na terapêutica dermatológica, entre eles os *peelings* faciais médios ou profundos indicados para o tratamento do fotoenvelhecimento ou das cicatrizes de acne. Contudo, o fenol é reconhecidamente um fármaco altamente tóxico. No caso de aplicações sobre a pele, ocorre absorção rápida (70% do volume utilizado em 30 minutos) e, após a absorção, 25% desse volume é metabolizado a CO₂ e água, e os 75% remanescentes seguem uma das vias de detoxificação no fígado, antes de serem excretados pelo rim: conjugação com os ácidos sulfúrico ou glicurônico ou oxidação. Uma parte da substância é excretada na forma inalterada. O fenol pode exercer toxicidade direta sobre o miocárdio, causando arritmias cardíacas, e sobre os vasos sanguíneos, causando hipotensão²².

Ataíde e colaboradores (2003) relatam também casos de pacientes portadores de psoríase sob tratamento com metotrexato que tiveram ulcerações na pele em virtude do uso inadvertido de altas doses desta substância. Os pacientes faziam o uso do metotrexato como tratamento da psoríase, porém em todos os casos, os pacientes não estavam mais em tratamento e reutilizaram o medicamento por conta própria. O resultado foi uma piora drástica das lesões decorrentes da doença a ponto de ocultar as alterações histológicas próprias da psoríase, havendo mudança da dermatite psoriasiforme para ulceração cutânea (Figuras 4 e 5). Os sintomas são decorrentes da toxicidade provocada pelas altas doses do fármaco utilizadas pelo pacientes. O metotrexato é uma excelente opção terapêutica para o tratamento da psoríase, porém, em função de sua grande eficácia, facilidade de aquisição, baixo custo e comodidade posológica, está sujeito a uso indiscriminado. Nos casos relatados pelos autores, a droga foi utilizada de forma incorreta, reforçando a necessidade da boa orientação oferecida pelo médico no momento da prescrição e/ou pelo farmacêutico no momento da aquisição do produto²³.



Figuras 4 e 5: placas psoriáticas ulceradas devido a toxicidade do metotrexato.

(Fonte: Ataíde, 2003).

Gavín e colaboradores (2010) relatam casos de pacientes que desenvolveram dermatite de contato decorrente do uso de cosméticos contendo óxido de vitamina K1. A vitamina K possui diversas isoformas (K1, K2, K3, K4 e K5) e foi banida do uso em cosméticos por saber-se que possui potencial sensibilizante. Porém, ela voltou a ser utilizada em produtos, pois sua isoforma óxido de vitamina K1 não havia sido proibida e voltou ao mercado cosmético. Em dois casos, os pacientes usaram um cosmético industrializado contendo óxido de vitamina K1 para prevenção de efeitos decorrentes do tratamento de varizes com terapia de laser pulsado ou intervenção cirúrgica. Os dois pacientes desenvolveram pápulas eritematosas perifoliculares distribuídas em toda a extensão onde foi aplicado o produto. (figura b). As lesões persistiram por algum tempo após a interrupção do uso do produto e necessitaram de corticosteróides para melhora dos sintomas. Um terceiro paciente utilizou o mesmo produto como tratamento pós-radioterapia e relatou dermatite pruriginosa no local onde foi aplicado o produto (Figuras 6 e 7). Ao cessar o uso do produto, cessou também a dermatite. Estes casos

remetem a maiores estudos sobre os potenciais sensibilizantes de todas as isoformas da vitamina K, oxidadas ou não²⁴.



Figuras 6 e 7: disfunção perifolicular e lesão eczematosa decorrente do uso de cosmético contendo óxido de Vitamina K1.

(FONTE: Gavín, 2010)

10. FORMAS DE DIMINUIR A IRRITAÇÃO DÉRMICA

Existem várias formas de diminuir a toxicidade de produtos cosméticos dentre elas suspender o uso do produto, procurar o médico dermatologista assim que observar qualquer tipo de alteração cutânea. Além destes, hoje existem inúmeros estudos e pesquisas em relação aos sistemas nanoestruturados, tais como nanopartículas poliméricas, lipossomas ou nanopartículas lipídicas sólidas. Estes sistemas são propostos como carreadores para liberação modificada de fármacos e ativos cosméticos na pele, visando modificar e controlar seus perfis de liberação e permeação. Tanto a liberação imediata como a liberação sustentada tem sido estudadas para a aplicação dos sistemas nanoestruturados. Para as aplicações tópicas, ambas as características são interessantes, a liberação imediata (rápida distribuição) pode ser útil para melhorar a penetração de uma substância e a liberação sustentada (cinética de ordem zero) é importante para substâncias ativas potencialmente irritantes em concentrações elevadas, ou que devam suprir a pele por um período prolongado de tempo. Pode-se inferir que um

tratamento tópico é capaz de reduzir a absorção sistêmica do fármaco e, conseqüentemente, seus efeitos colaterais. Outras vantagens podem ser obtidas com a utilização de sistemas nanoestruturados como o aumento da estabilidade de moléculas lábeis ou da melhoria das características oclusivas de formulações, devido ao tamanho nanométrico dos sistemas^{11,25}.

A variedade de nanoestruturas para uso potencial na indústria farmacêutica é vasta. Em todas elas, as moléculas de fármacos podem estar adsorvidas (fixadas na superfície), dispersas ou dissolvidas. Algumas das principais nanoestruturas empregadas atualmente em produtos cosméticos e medicamentos são: lipossomas, nanopartículas poliméricas e nanopartículas lipídicas sólidas.

Os lipossomas são vesículas esféricas compostas por uma bicamada de fosfolipídios envolvendo um centro aquoso. Nessas estruturas, substâncias com diferentes características físico-químicas podem ser incorporadas. Substâncias hidrofílicas são incorporadas no núcleo aquoso das vesículas, enquanto que substâncias lipofílicas estão associadas às bicamadas lipídicas. São as estruturas que estão há mais tempo sendo estudadas e tem sido largamente utilizadas em cosméticos e medicamentos pois proporcionam uma melhor performance das substâncias com redução dos efeitos adversos. Além disso, apresentam as vantagens de não possuírem toxicidade, bem como ter a possibilidade de incorporar tanto substâncias lipofílicas quanto hidrofílicas^{11,25,26}.

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de substâncias com diâmetros entre 200 e 300nm que podem ser divididas em: nanoesferas e nanocápsulas. As nanoesferas não apresentam núcleo oleoso e são compostas por uma matriz polimérica na qual o fármaco ou ativo cosmético pode estar retido ou adsorvido. As nanocápsulas consistem de um sistema reservatório oleoso envolvido por uma parede polimérica, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica^{11,25,26}.

As nanopartículas lipídicas sólidas são formadas por uma matriz lipídica, através da substituição dos lipídios líquidos de uma emulsão por lipídios sólidos tanto à temperatura ambiente quanto à corporal. São obtidas com matérias-primas biodegradáveis e fisiologicamente toleráveis. Foram desenvolvidas como um sistema alternativo para emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas e apresentam vantagens no que diz respeito à proteção de compostos lábeis, controle de liberação de substâncias e à atuação como filtros solares físicos. Apresentam características oclusivas, propiciando aumento da hidratação cutânea e maior contato da substância ativa com o estrato córneo conduzindo a um aumento

da permeação cutânea dos princípios ativos nelas incorporadas. Estes efeitos são observados devido a seu tamanho manométrico que resulta em maior superfície de contato¹¹.

Um exemplo de ativos cosméticos que tiveram seus problemas de toxicidade melhorados com o uso de sistemas nanoestruturados são os retinóides. A absorção sistêmica da isotretinoína aplicada topicamente foi evitada quando o fármaco foi incorporado em nanopartículas lipídicas sólidas, propiciando um maior acúmulo na pele. Além disso, a fotoestabilidade da tretinoína foi aumentada quando o fármaco foi associado à nanopartículas além de ter diminuído a sua irritabilidade cutânea¹¹.

Deste modo, com a utilização de nanoestruturas, é possível aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade das substâncias pelo fato das mesmas proporcionarem um aumento da concentração das mesmas em sítios específicos e/ou por reduzir os efeitos tóxicos em sítios não-específicos^{11,25,26}.

11. TESTES UTILIZADOS PARA ESTUDO DA TOXICIDADE DE PRODUTOS PARA PELE

As investigações no campo da dermatotoxicologia envolvem o teste de irritação da pele, corrosão e alergia. Como um ramo da toxicologia que lida com os efeitos adversos dos produtos químicos sobre a pele e seus anexos, a dermatotoxicologia inclui o estudo de penetração cutânea: avaliação dos produtos químicos aplicados topicamente e sua capacidade de irritar diretamente ou danificar a pele⁶.

Para garantir a segurança de produtos de higiene, cosméticos e perfumes, são necessárias comprovações que vão desde o histórico de segurança do produto e de suas matérias-primas até a realização de ensaios toxicológicos específicos *in vitro* ou *in vivo* em animais ou humanos⁶.

Por muito tempo, os ensaios de irritação e toxicidade dérmica e ocular para comprovar a segurança de cosméticos utilizaram os métodos de Draize, sugeridos pelo Dr. John Draize em 1944. Variações do teste de Draize de irritação tem formado a base dos atuais métodos utilizados para a avaliação da segurança dérmica⁶.

No Brasil, o órgão responsável pela autorização de comercialização de artigos de higiene pessoal, perfumes e cosméticos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mediante a concessão de registro ou notificação, garantindo ao consumidor a aquisição de produtos seguros e de qualidade. A ANVISA também tem o papel de fiscalizar e estabelecer

normas para as empresas fabricantes, verificando o processo de produção, as técnicas e os métodos empregados até o consumo final²⁷.

11.1 Teste de Comedogenicidade

Os ensaios de toxicidade pré-clínicos e clínicos exigidos pela ANVISA incluem:

Pré-clínico: Segue a metodologia de Kligman e Fulton em 6 coelhos albinos Nova Zelândia de 2,0 a 3,0 Kg. As amostras são diluídas na proporção de 1,0 a 10,0 g. Efetuam-se 15 aplicações (três semanas com cinco aplicações cada) de 1,0 mL da solução teste na parte interna da orelha direita (esquerda –controle). Leituras diárias e 24 horas após a última aplicação, de eritema, edema e presença ou ausência de comedões¹⁸.

Clínicos: A avaliação de comedogenicidade deve ser realizada em voluntários negros (fototipos 5 e 6) com aplicação no dorso, de forma padronizada, por um tempo de 28 dias, em no mínimo 5 voluntários, para então se proceder com a biópsia com cola de cianoacrilato e a leitura dos achados em microscopia óptica¹⁸.

11.2 Teste de irritação dérmica primária e cumulativa

Pré-clínico: Consiste na aplicação única do produto a ser testado no dorso de coelhos. É aplicado um *patch* oclusivo por 4 horas e, após esse período o produto é retirado. Procedese a graduação das lesões (eritema e edema), 24 e 72 horas após a aplicação, seguindo a escala de Draize. No caso do ensaio para irritação cumulativa, as aplicações são feitas por um período de 10 dias consecutivos e as graduações são feitas 24 e 72 horas após a última aplicação¹⁸.

Clínico: Os ensaios devem contemplar um número mínimo de voluntários (50) com critérios de inclusão e exclusão previamente padronizados. O produto é aplicado de forma aberta, semi-oclusiva ou oclusiva, de acordo com o produto a ser avaliado. A duração do contato e a periodicidade das leituras são padronizadas. A interpretação dos resultados deve ser feita considerando o ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) e a avaliação deve ser feita por dermatologista¹⁸.

11.3 Fotoalergenicidade

Pré-clínico: Os ensaios são feitos em cobaias albinas. Se iniciam com uma fase de indução onde o produto é aplicado de maneira repetida em duas áreas do mesmo flanco dos animais, expondo-se à radiação UVA e UVB, em seguida. Após um período de repouso,

procede-se à nova aplicação, em outro flanco, em duas áreas, sendo uma delas o controle, sem exposição à radiação. Após 48 horas, são feitas as observações, comparando-se com a área controle, para confirmar que se trata de uma reação fotoalergênica¹⁸.

Clínico (fotosensibilidade): A avaliação de fotossensibilização deve também seguir as 3 etapas para indução de sensibilização, mas deve haver irradiação de luz ultravioleta (faixa UVA) para avaliar seu papel na indução de alergia. O número mínimo de voluntários é de 25, e os ensaios são sempre oclusivos, podendo ser realizados em dorso ou antebraço. A escala de avaliação segue o ICDRG, e deve ser elaborada por dermatologista¹⁸.

11.4 Fototoxicidade

Pré-clínico: Os ensaios são realizados em cobaias albinas. O produto é aplicado na pele do animal, seguido por exposição à radiação UVA e UVB, sendo uma área, controle. Após 48 horas, são feitas observações macroscópicas e, quando necessário, microscópicas, comparando-se com o controle, sem exposição, para correlacionar uma resposta fototóxica¹⁸.

Clínico (fotoirritação): Os ensaios devem ter um mínimo de 25 voluntárias com critérios de exclusão e inclusão previamente definidos. Deve haver uma irradiação no sítio de aplicação localizado no antebraço ou no dorso e a interpretação dos resultados também deverá seguir as normas do ICDRG¹⁸.

Nos EUA, quatro agências federais são as principais responsáveis por regular a exposição humana a produtos químicos, são elas: Consumer Product Safety Commission (CPSC), Agência de Proteção Ambiental (EPA), Food and Drug Administration (FDA) e Occupational Safety and Health Administration (OSHA). A norma básica para a segurança dos produtos cosméticos é semelhante a de outros ingredientes alimentares. Ou seja, nenhum produto pode ser comercializado nos EUA se ele contiver uma substância venenosa ou deletéria que pode torná-lo prejudicial à saúde (21 USC, 1938). Embora existam orientações, as leis que regem os cosméticos não obrigam requisitos regulamentares específicos para determinar a segurança dos produtos cosméticos nos EUA⁶.

Historicamente, os animais têm sido utilizados na pesquisa sobre preocupações com a saúde humana. Mesmo que haja bons fundamentos éticos e científicos para minimizar o uso de animais em pesquisa, deve-se reconhecer que a eliminação de todas as pesquisas envolvendo animais será difícil⁶.

Nos EUA e na Europa, esforços têm sido empregados para promover procedimentos alternativos para os métodos de ensaios em animais. Na Europa, o Centro Europeu de

Validação de Métodos alternativos (ECVAM) coordena esforços para apoiar o desenvolvimento, validação e aceitação de métodos alternativos a nível da Comunidade Européia. Em contrapartida, nos EUA, o Comitê de Coordenação Interagencial de Validação de Métodos Alternativos (ICCVAM), foi criado para validar novos ou rever os métodos toxicológicos relevantes para regulamentar e ao mesmo tempo, promover alternativas à experimentação animal. O FDA dos EUA também estimula o desenvolvimento e a utilização de alternativas de animais através do seu Conselho Consultivo Científico Subcomissão de Toxicologia⁶.

Os Testes Alternativos sugeridos pela ECVAM são os mesmos testes sugeridos por outros órgãos como a ANVISA. Alguns dos métodos alternativos sugeridos são:

11.5 HET-CAM (membrana corioalantóide)

O objetivo do ensaio é avaliar semi quantitativamente o potencial irritante de um produto (produtos solúveis, emulsões, géis e óleos), sobre a Membrana Cório-Alantóide de ovo embrionado de galinha, no décimo dia de incubação. O ensaio é baseado na observação dos efeitos irritantes (hiperemia, hemorragia e coagulação), após 5 minutos da aplicação do produto, puro ou diluído, sobre a membrana cório-alantóide. Obtém-se uma escala que considera os fenômenos observados^{27,28}.

11.6 Teste de corrosividade

O teste de corrosividade consiste em aplicar o produto sobre uma unidade de epiderme humana reconstruída. A viabilidade celular é avaliada pela medida da atividade mitocondrial, através do corante MTT que forma um precipitado azul (formazan) sobre as células viáveis, quantificado por espectrofotometria^{27,28}.

12. IMPORTÂNCIA DA MULTIDISCIPLINARIEDADE

A formação de equipes de profissionais que trabalham unidas para um mesmo fim tornam-se cada vez mais importante para o progresso de diversas especialidades, principalmente na área da saúde, pois o grupo está comprometido em promover a cura e restaurar o bem-estar do paciente^{29,30,31}.

Para os assuntos relacionados à pele, isto não é diferente e devem participar desta equipe médicos (principalmente dermatologistas), farmacêuticos e demais profissionais que tenham qualificação para tal e possam agregar conhecimentos sobre o assunto^{29,30,31}.

O médico se preocupará com os cuidados necessários para manter a pele saudável ou reestabelecer sua saúde e irá definir qual o melhor tratamento para cada indivíduo. O farmacêutico estará envolvido com o estudo da formulação, com a manipulação dos produtos e, posteriormente, com a atenção farmacêutica, fornecendo informações importantes tanto para os demais profissionais quanto para o próprio paciente^{29,30}.

Essa multidisciplinariedade é importante para todos, e o maior beneficiado será o paciente. Porém, é essencial que cada profissional respeite as diferentes opiniões do grupo, e não ultrapasse o seu âmbito de atuação^{29,30}.

13. CONCLUSÃO

A busca por uma beleza incontestável e da juventude eterna leva milhares de consumidores a apostarem todos os seus desejos em cosméticos e cosmecêuticos. Uma prova disso é o elevado crescimento de novos produtos a cada ano. Porém, esse consumo exagerado de produtos dermatológicos pode levar a efeitos nem sempre esperados.

A imensa variedade, aliada ao fácil acesso aos produtos para a pele podem acarretar em efeitos indesejados sérios, como as dermatites em geral. A dermatotoxicologia é uma disciplina em constante expansão, devido a esse consumo desenfreado e muitas vezes desinformado dos consumidores.

É neste ponto que se torna valiosa a presença da atenção farmacêutica. Como visto em casos relatados neste trabalho, alguns efeitos colaterais podem ser evitados por uma simples informação, que parte do profissional capacitado para tal, o farmacêutico. Uma boa orientação no momento da dispensação de um produto pode diminuir muito os riscos de aparecimento de dermatites e outras patologias relacionadas à pele.

O farmacêutico pode ser considerado um importante aliado dos médicos na prevenção de patologias relacionadas à pele, pois ele possui o conhecimento das matérias-primas envolvidas no processo de fabricação do produto e também tem conhecimento de como esta matéria-prima reage tanto na pele do paciente, quanto seus potenciais efeitos colaterais e interações com outros produtos possivelmente utilizados pelo paciente. Além disso, detém conhecimentos para formular os produtos, avaliar sua toxicologia, como também melhorar os aspectos das formulações, ajudando no desenvolvimento de produtos cada vez mais seguros.

A união de profissionais qualificados, portanto, garante resultados melhores e mais seguros, sempre em busca do bem-estar dos seus pacientes.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. C RIBEIRO; S GONÇALVES. *Cosmetologia Aplicada a Dermoestética*. 1ª ed. Pharmabooks. São Paulo: 2006.
2. Associação Brasileira de Cosmetologia. Disponível em: <www.abc.org.br/clipping>. Acesso em outubro de 2010.
3. Portal Estética Brasil. Disponível em: <http://www.esteticabr.com/introducao-o-brasil-no-mercado-de-cosmeticos/>. Acesso em outubro de 2010.
4. H Santos. Toxicologia: a garantia de cosméticos seguros, *Cosm & Toil (Brasil)* **20**:20-24,2008.
5. NA Monteiro-Rivieri. Introduction to histological aspects of dermatotoxicology, 1997.
6. MA Ngo, HI Maibach. Dermatotoxicology: Historical perspective and advances, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **243**: 225-238, 2009.
7. Dermatologia Online. A Pele. Disponível em: <www.dermatologia.net>. Acesso em outubro de 2010.
8. ER França. Dermatologia. Janssen- Cilag, Recife, 1999.
9. PA Viglioglia, J Rubin. Cosmiatria Fundamentos Científicos y Técnicos, Ediciones de Cosmiatria, Buenos Aires, 1979.
10. C Ribeiro. *Cosmetologia Aplicada a Dermoestética*, 2ª. edição, Pharmabooks, São Paulo, 2010.
11. AR Pohlmann, CO Petter, NM Balzaretto, SS Guterres. Tópicos em Nanociência e Nanotecnologia: II Mostra CNANO, UFRGS, 2008.
12. A Karan, A Alikhan, HI Maibach. Toxicology implications of cutaneous barriers: a molecular, cellular, and anatomical overview, *J Appl. Toxicol* (29): 551-559, 2009.
13. T Gratieri, GM Gelfuso, RFV Lopez. Princípios básicos e aplicação da ionoforese na penetração cutânea de fármacos, *Quim. Nova* **31.6**: 1490-1498, 2008.
14. MRFM Martins, F Veiga. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *RBCF* **38.1**, 2002.
15. FAS'A Adoor, V Aoki. Barreira cutânea na dermatite atópica. *An Bras. Dermatol.* **85**(2): 184-94, 2010.
16. P Parham. O Sistema Imune. Porto Alegre: Artmed, 2001.

17. JE, Fitzpatrick. Segredos em dermatologia: respostas necessárias ao dia-a-dia em rounds, na clínica e em exames orais e escritos. Artes Médicas Sul, Porto Alegre, 2000.
18. ANVISA. Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos. Brasília, 2003.
19. (OECD TG 404/EU B.4), (OECD TG 404/EU B.5)
20. AD Goossens. Alergia de contato a cosméticos. *Cosm & Toil (Brasil)*, set/out, 1993.
21. BSS Lorca, NM Volpato, LB Fonseca, EP Santos. Análise “*in vitro*” e “*in vivo*” do potencial irritante de tensoativos derivados de aminoácidos, *Revista Analytica* (32) Rio de Janeiro, 2007.
22. BV Kadunc, AA Vanti. Avaliação da Toxicidade Sistêmica do Fenol em *Peelings* Faciais, *Surg & Cosm Dermatol* 1(1), 2009.
23. DST Ataíde, LDK Esmanhoto, KA Helmer, IRC Guerra, CCG Guimarães, S Moritz. Ulceração das placas psoriáticas - efeito cutâneo adverso do metotrexato em altas doses no tratamento da psoríase: relato de três casos, *An Bras Dermatol* 78(6), 2003.
24. JG Gavín, A Goossens, D Tennstedt. Allergic contact dermatitis due to cosmetics containing vitamin K1 oxide, *Contact Dermatitis*, 2010
25. C Schmaltz, JV Santos, SS Guterres. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. *Infarma* V16, n 13-14, 2005.
26. FS Poletto, AR Pohlmann, SS Guterres. Uma pequena grande revolução. *Ciência Hoje* V43, 2008.
27. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home/cosmeticos>>. Acesso em novembro de 2010.
28. European Centre for the Validation of Alternative Methods. Disponível em: <<http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/index.htm>>. Acesso em outubro e novembro de 2010.
29. DQ Martins. *Peeling*: classificações, aplicações e abordagem da importância de uma equipe multiprofissional no tratamento e cuidados da pele (trabalho de conclusão). Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal, Rio Grande do Sul, 2009.
30. J Magalhães. *Cosmetologia*, Rubio, Rio de Janeiro, 2000.
31. FS Borges. *Dermato-funcional: Modalidades terapêuticas nas disfunções estéticas*, Phorte, São Paulo, 2006.

Anexo 1:



Normas para Publicação de Artigos

A revista **Cosmetics & Toiletries Brasil** tem por objetivo a publicação de trabalhos que contenham contribuições ao progresso da Cosmetologia.

Os trabalhos na forma de artigos técnicos, submetidos à publicação, deverão ser inéditos em língua portuguesa e ter conteúdo tecno-científico, devendo obedecer às seguintes normas:

1. O trabalho deverá vir acompanhado de solicitação e Termo de Cessão de Direitos, subscrito pelo autor principal (aquele mencionado em primeiro quando se tratar de dois ou mais autores).
2. O texto deverá ser em português, com abstracts de até 50 palavras em inglês e em espanhol. A Editora reserva-se o direito de proceder à revisão ortográfica e a edição do texto de modo a formatá-lo nos padrões da revista, sem, entretanto, alterar o conteúdo do artigo.
3. A apresentação do texto deverá ser em *Word for Windows* acompanhado de gráficos, desenhos, esquemas e fotos, igualmente em formato digital.
4. O trabalho deverá conter obrigatoriamente:
 - a) Título
 - b) Nome completo dos autores
 - c) Nome da instituição ou empresa, e cidade e estado onde o trabalho foi realizado
 - d) Qualificação de cada autor
 - e) O corpo do artigo poderá constar de introdução, objetivo, material e método ou casuística, resultados, discussão e conclusões, e Referências (referências bibliográficas).
 - f) A menção de obras e autores deve, sempre que possível, ser no corpo do texto, pela citação numérica, de acordo com a seqüência que aparece nas Referências.
5. Nas Referências devem constar as referências citadas no corpo do texto e numeradas em números arábicos, na seqüência do aparecimento no texto. As Referências seguem as seguintes normas:
 - a) Artigos e periódicos: EK Boisits, JJ McCormack. Neonatal skin: structure and function, *Cosm & Toil* **119**(10):54-65, 2005
 - b) Livros: PA Otta. *Principle of perspiration*, 7ª. edição, Record Books, New York, 1998, 90-140
 - c) Capítulo de livros: RG Provast. Cutaneuos manifestations. In: DJ Wallace, *Cosmetology*, 1a. ed., XPress. Chicago Il, 2004
 - d) Trabalho apresentado em evento: VC Reis. Efeito da radiação UV na cor dos cabelos. In: Congresso Nacional de Cosmetologia, Rio de Janeiro, Sociedade de Cosmetologia, 1989
 - e) Tese: RR de Souza. Estudo ultra-sonografico da pele (tese). São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual, São Paulo, 1986
 - f) Material da web: Associação de Dermatologia. Tensoativos e a pele humana. On line. Disponível em <http://www.dermatologia.med.br/tensoativos/cosméticos.htm>. Acesso em 5 abr 2003
6. A menção de marcas comerciais é permitida, desde que necessárias para identificar produtos mencionados no texto. Não serão aceitos artigos com propósito único de promoção comercial (*merchandising*).
7. Os conceitos e opiniões, informações de quaisquer natureza contidas nos trabalhos serão de responsabilidade exclusiva de seus autores.
8. A critério do Editor, os artigos poderão ou não ser publicados nas edições específicas correspondentes às pautas a que se refere o artigo.
9. Os originais de trabalhos não aceitos para publicação, não serão devolvidos ao autor.

CESSÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Pelo presente instrumento, eu _____,
portador do RG nº _____ e do CPF/MF nº _____, e
demais colaboradores, em conformidade com as normas para
publicação na revista **Cosmetics & Toiletries Brasil**, por meio
deste documento, vimos ceder e autorizar a transferência de todos os
direitos autorais do artigo científico descrito em favor da Tecnopress
Editora Ltda.

Artigo: _____

_____, ____ de _____ de 200_

Assinatura

TECNOPRESS Editora Ltda.

Rua Álvaro de Menezes 74 • 04007-020 São Paulo SP • Brasil • Telefone (11) 3884-8756 • Fax (11) 3887-8271
Website: www.tecnopress-editora.com.br E-mail: edesia@tecnopress-editora.com.br