



Fotos: Segei Popov e Yuri Arcurs/StockXpert

Toxicologia: a garantia de cosméticos seguros



O primeiro registro de acidente grave com uso de produto cosmético foi aquele que ocorreu na França, na década de 1950, com o uso de talco infantil contendo o anti-séptico hexaclorofeno, cuja concentração - dez vezes superior ao valor normal -, por erro na fabricação em determinado lote, resultou na morte de dezenas de crianças

O hexaclorofeno é um agente antimicrobiano introduzido pela indústria farmacêutica, em 1948, em preparações líqüidas e em pós. Subseqüentemente, foi utilizado como anti-séptico tóxico. Nos anos 1970, estudos em crianças demonstraram que causa encefalopatia por absorção transdérmica. Estudos mais recentes sugerem também potencial teratogênico. No Japão, foram banidas as preparações farmacêuticas, em pó, desde que edema de cérebro foi observado em animais. Vários outros países baniram esta substância ou restringiram seu uso. No Brasil, a RDC 48/06, da Anvisa, proibiu o uso do hexaclorofeno em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

Nas últimas décadas, muitos outros ingredientes foram banidos das listas positivas de cosméticos em todo o mundo. Além do hexaclorofeno, compostos de mercúrio e halogenados, propelente clorofluorcarbono, e ingredientes geradores de nitrosaminas foram banidos na década de 1970.

Ao longo do tempo, a classe dos corantes tem sido alvo dos questionamentos--- de sua segurança. Entretanto, nessa classe de ingredientes, os fabricantes têm optado por retirar do mercado sempre que haja suspeitas, já que os altos custos para provar a sua segurança nem sempre justificam economicamente a permanência no mercado.

Felizmente, hoje, a indústria dispõe de outros recursos para

desenvolver e introduzir novas moléculas no mercado. O processo de pesquisa e desenvolvimento de novas matérias-primas se vale de planejamento toxicológico que utiliza vasto banco de dados de ingredientes com o histórico de sua ação ao longo do tempo nos organismos vivos.

Embora não seja a unanimidade, pode-se afirmar que os cosméticos são produtos seguros quando utilizados de maneira adequada e seguindo as recomendações do fabricante. As reações adversas com esses produtos não são frequentes, e, quando ocorrem, na maioria dos casos, é devido ao uso de forma inadequada ou à acidente. Recentemente, foram divulgadas as ocorrências com o uso irregular do formaldeído em escova progressiva para alisamento de cabelo. Há alguns dias, os jornais noticiaram acidente com shampoo no qual o usuário adicionou um praguicida para combater piolho.

Os cosméticos são formulados utilizando ingredientes apropriados de alto perfil de segurança e em níveis de concentração adequada. Muito desses ingredientes foram, de início, introduzidos para uso na indústria farmacêutica e posteriormente para cosméticos.

A confiança que hoje se pode depositar nos cosméticos, em grande parte, é devido aos notáveis avanços ocorridos na Toxicologia, que tem parametrizado a evolução da indústria cosmética em todo o mundo, garantindo produtos seguros e afastando a hipótese de repetição do lamentável caso do hexaclorofeno.

Noções Básicas de Toxicologia

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

Os conhecimentos sobre Toxicologia remontam à história da civilização. Há registros egípcios datados de 1500 a.C. O homem tinha conhecimentos dos efeitos tóxicos do efeito de veneno extraído de variedades de plantas e de animais. Esse conhecimento permitia que ora se protegesse do risco de envenenamento ora se utilizasse esse veneno para abater caças ou como arma contra inimigos.

A Toxicologia tem contribuído significativamente para o desenvolvimento de outras ciências e atividades humanas. O seu pleno exercício requer conhecimentos, métodos e conceitos filosóficos de várias ciências como química, bioquímica, patologia, fisiologia, epidemiologia, imunologia, ecologia, biofísica, biologia molecular, entre outras.

A Toxicologia abrange vasta área do conhecimento e atua nas formas: **Analítica**, para detectar agente químico; **Forense**, para a detectar e identificar agentes tóxicos para fins médico-legais; **Clínica ou Médica**, para prevenir ou diagnosticar intoxicação e indicar terapêutica específica; **Experimental**, para estudar a elucidação do mecanismo de ação de agentes tóxicos e seus efeitos; **Ecotoxicologia**, para estudar as agressões ecológicas por agentes tóxicos.

Além disso, a Toxicologia é referenciada pelas diversas áreas nas quais é estudada, de acordo com a natureza do agente ou a forma como esse agente atinge o sistema biológico. Assim temos as várias áreas que estudam os efeitos nocivos causados pela

interação de agentes químicos e os organismos vivos.

Ao lado da **Toxicologia de Medicamentos e Cosméticos**, que estuda a interação de medicamentos e cosméticos com o organismo, em decorrência de uso inadequado ou da suscetibilidade do usuário, temos ainda a **Toxicologia Ambiental**, que se refere ao ambiente (água, solo e ar) e os efeitos sobre o homem, flora e animais; **Ocupacional**, que estuda a ação dos produtos químicos no ambiente de trabalho e efeitos sobre indivíduos a eles expostos; de **Alimentos**, que estuda as substâncias químicas nos alimentos industrializados, as condições em que esses podem ser ingeridos sem causar danos ao organismo; **Social**, que estuda o uso não-médico de drogas ou fármacos que causam danos aos usuários e à sociedade.

Intoxicação

A intoxicação é a interação entre um agente químico e o organismo e provoca sinais ou sintomas específicos.

Na prática, a intoxicação é dividida em três tipos, baseados no tempo que os efeitos se manifestam e a gravidade desses efeitos.

Na **intoxicação aguda**, os sintomas surgem rapidamente, no máximo em algumas horas após curto período de exposição ao agente tóxico. Poderá se manifestar de forma leve, moderada ou grave, dependendo da quantidade de substância absorvida e da sensibilidade do organismo. A **intoxicação subcrônica** refere-se à exposição moderada ou pequena a produtos alta ou medianamente tóxicos e as conseqüências surgem mais lentamente. A **intoxicação crônica** tem surgimento tardio (meses ou anos), após exposição mínima ou moderada a agentes tóxicos e acarreta danos irreversíveis.

Peles sensíveis exigem cuidado dobrado. Ou melhor, triplicado.



INCI Name: Water (and) Propylene Glycol (and) Zinc PCA (and) Retinil Palmitato

Tripla efetividade no combate ao stress cutâneo:

- Extrato de Ulmaire: Ação anti-inflamatória devido ao derivado de Ácido Salicílico.
- Zinco: Anti-séptico com propriedades cicatrizantes.
- Vitamina PP: Vitamina energética.

Testado In Vivo
Diminuição do eritema solar de:
16% após 4 horas
27% após 24 horas

Aplicações: Produtos pós-sol, produtos pós-peeling, produtos para peles delicadas com ação suavizante e calmante.

Concentração Recomendada: 5% - 10%



Porto Alegre/RS: R. Morretes, 225 - Fone/Fax: 51 3361.2357 / 3361.2363
São Paulo/SP: R. Basílio da Cunha, 206 - Fone/Fax: 11 5082.2811 / 5082.1403

BRASQUIM

Saiba mais sobre este produto em nosso site: www.brasquim.com.br

Vias de absorção

Fisicamente os agentes tóxicos podem se apresentar fisicamente como líquido, sólido ou gás (névoa e vapores).

A **via cutânea ou dérmica** é a porta de entrada mais freqüente das intoxicações pela maioria dos agentes tóxicos. A absorção depende de fatores como formulação, tempo de exposição, solubilidade (hidro ou lipo), grau de ionização, dimensão das moléculas, hidrólise nas condições de pH da epiderme e derme, estado de hidratação da camada de queratina, umidade ambiental, temperatura do corpo e do ambiente, luz solar, entre outros.

Produtos que geram gases, vapores, fumos, fumaças, neblinas e poeiras, principalmente em espaços confinados ou com arejamento insuficiente, podem causar intoxicação inalatória ou de **via respiratória**.

Por **via digestiva** (oral), a absorção é rápida pela parede gastrointestinal.

Toxicidade

Toxicidade aguda é aquela produzida por dose única e excessiva, por qualquer via de absorção. É a maneira mais comum de expressar o poder letal de uma substância ou composto químico. Em geral, é expressa como dose letal mediana 50 (DL50), que é a quantidade em miligramas da substância por quilograma de peso corpóreo (mg/kg) necessária para provocar a morte de 50% do lote de animais submetidos ao teste. No caso de intoxicação por via respiratória, a concentração letal mediana 50 (CL50 inalatória) em mg/m³ para causar a morte de 50% dos animais.

Toxicidade crônica é a toxicidade acumulativa por exposição continuada a um agente por período prolongado. Podem ser avaliadas as doses mínimas para causar os efeitos cumulativos.

Os efeitos da toxicidade, aguda ou crônica, podem causar lesões oculares e dérmicas, sensibilizações (dérmicas), efeitos carcinogênicos, teratogênicos e mutagênicos.

Sensibilização

A alergia é uma reação imunológica de sensibilização frente a uma determinada substância. É uma das alterações que perturbam o organismo com maior freqüência. Especialistas afirmam que todas as substâncias, em maior ou menor grau, são capazes de provocar reações alérgicas.

O termo "alergia" foi criado por von Pirquet para agrupar os fenômenos de hipersensibilidade que o organismo apresenta quando diante de substâncias tóxicas (vivas ou inanimadas) capazes de provocarem reações típicas, os antígenos. O organismo se defende produzindo anticorpos e histamina, que são distribuídos pelo organismo provocando alterações cutâneas, respiratórias etc.

Um tipo particular de sensibilização é produzido pela irradiação UV do Sol, causando as **reações fotoalérgicas**. São reações cutâneas causadas por irradiação de determinado comprimento de onda e se estendem por todo o corpo. Há outro tipo de reação causada pelo Sol, não de origem alérgica, chamadas **reações fototóxicas**, e que são causadas pela ação do Sol sobre um agente aplicado sobre a pele ou mesmo ingerido (medicamentos, corantes etc.), que formam reações localizadas.

Desenvolvendo o Produto Seguro

Você já parou para pensar quantos produtos cosméticos um consumidor utiliza por dia? Talvez esse número chegue a mais de 20. Se cada um deles contiver pelo menos 10 ingredientes diferentes, o consumidor estará sendo exposto, num só dia, a mais de 200 compostos químicos de natureza e comportamento específicos. Ainda mais, esses compostos entram contato com a pele, couro cabeludo, mucosas, área dos olhos, cavidade oral etc., em condições das mais variadas.

Por essa razão, a indústria tem que oferecer produtos seguros.

Matérias-primas

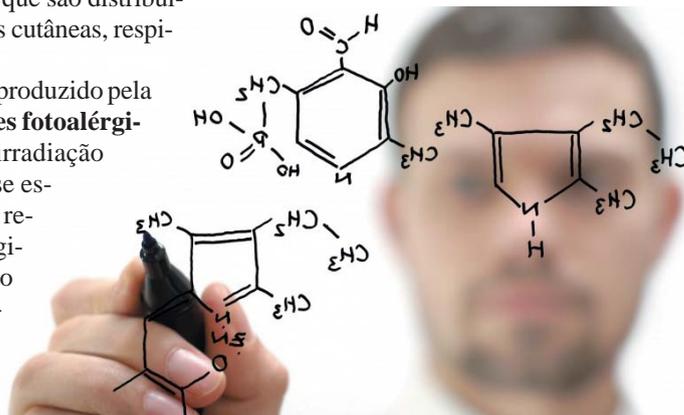
A segurança dos produtos cosméticos deve ser garantida a partir da seleção das matérias-primas. Sabe-se que hoje são utilizadas mais de 13.000 matérias-primas sob mais de 30.000 diferentes denominações comerciais.

- **Ingredientes químicos:** a regulação própria de cada mercado lista os ingredientes permitidos, as concentrações máximas e a função no produto cosmético.

Para aceitação pelos órgãos reguladores, os fabricantes de ingredientes devem comprovar serem "seguros", embora se saiba de antemão que não existe ingrediente químico absolutamente seguro. Entretanto, é importante estar alerta para o potencial de riscos de cada ingrediente.

- **Corantes:** os corantes pertencem a uma classe de ingredientes químicos muito específicos. Os primeiros registros de ocorrências toxicológicas com corantes datam do início século XIX nos Estados Unidos, quando mulheres morreram após ingerir alimentos coloridos com sulfato de cobre, e, posteriormente, ocorreram mortes pelo uso de arsenito de cobre em pudim verde. No início do século XX, o governo americano instituiu a lista de corantes aprovados para uso em alimentos. Em 1938, saiu a primeira lista de corantes aprovados especialmente para uso em cosméticos quando, então, ficou estabelecido a aprovação individual de cada batelada de fabricação, surgindo os chamados corantes "certificados". Apesar disso, na década de 1950, novos acidentes envolvendo corantes, fato que obrigou a FDA (agência americana de alimentos e medicamentos) a instituir a obrigatoriedade de testes mais rígidos para comprovar a segurança. Essa determinação regulatória levou à diminuição do número de corantes certificados de 116, em 1959, para 34, em 1996.

A União Européia tem aprovado atualmente 46 ingredientes corantes para cosméticos. Entretanto, devido a novas evidências de sensibilização, o Comitê Científico da UE classificou 10 corantes com potencial extremo de sensibilização, 13 como forte e 4





com moderado. Sobre os 19 restantes não há qualquer suspeita. Os fabricantes deverão apresentar comprovação de segurança caso pretendam continuar a comercializá-los.

- **Filtros solares:** é outra classe de ingrediente altamente regulada. Hoje existem 23 ingredientes ativos de filtro solar (absorvedores e filtros) aprovados em todo o mundo, dos quais 21 são moléculas orgânicas e 2 partículas inorgânicas. Desses, apenas 11 são aprovados simultaneamente em todos os mercados. A preocupação atual é com os nanomateriais com capacidade de penetrar camadas mais profundas da pele.

- **Fragrâncias:** às fragrâncias muitas vezes são corretamente atribuídas causas de muitas reações cutâneas percebidas pelo consumidor. As fragrâncias são o resultado de composições complexas totalmente desconhecidas pelo consumidor. Para avaliar a segurança dos componentes das fragrâncias, a indústria de perfumaria mantém o RIFM (Research Institute for Fragrance Materials), um instituto autônomo e independente. Sempre que detecta potencial elevado de risco em determinado ingrediente, o RIFM notifica a indústria e sugere a não-utilização desse ingrediente.

- **Produtos botânicos:** as ondas do natural têm trazido, a cada dia, mais opções para uso de ingredientes provenientes de biodiversidade ou produtos produzidos de maneira controlada. Muitos desses ingredientes são extraídos de plantas utilizadas largamente como alimentos, o que, de certa forma, minimiza o risco quando utilizados em cosméticos.

Formulação

A formulação é arte de juntar os ingredientes para obter o produto acabado que atenda aos requisitos do projeto.

- **Interação entre ingredientes:** mesmo que o ingrediente já seja conhecido e rotulado como seguro numa determinada formulação, nada garante que repetirá o mesmo comportamento quando numa nova combinação. Há que avaliar o efeito sinérgico de cada nova formulação.

- **Concentrações seguras:** a regulação de cada mercado estabelece os limites de uso em cada tipo de produto.

- **Interação com embalagem:** menos freqüentes, mas digna de avaliação, é a interação do conteúdo com a embalagem de cosméticos, em especial, aquelas confeccionadas em plástico.

Garantia de segurança

O produto cosmético tem que ser eficaz, isto é, cumprir aquilo que promete e que, em geral, está mencionado no rótulo. Além disso, tem que ser seguro, e não causar reações adversas ao consumidor.

- **Testes de segurança:** uma série de testes toxicológicos, *in vivo* e *in vitro*, é realizada para garantir a segurança dos produtos cosméticos. Alguns desses ainda são realizados com o uso de animais.

- **Físico-química e estabilidade:** são testes que garantem as características originais do produto, desde o início até o final de uso do produto.

- **Microbiologia:** garantia da qualidade microbiológica.



Mapric, há 22 anos desenvolvendo



mapric®

o que há de melhor para seus produtos.

A Mapric atua no mercado cosmético e farmacêutico desde maio de 1985, distribuindo matérias primas dos melhores fornecedores, produzindo extratos vegetais e insumos da mais alta qualidade. Desde o início optou por fabricar e comercializar apenas os produtos nos quais acredita: matérias primas de grau farmacêutico, com alto teor de pureza e eficácia comprovada. Esses 22 anos só provam que a Mapric é uma empresa consolidada e experiente que agrega valor aos produtos e lucratividade aos negócios dos seus clientes.



Comprovação da Segurança

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 humanos.

Em princípio, para todo produto cosmético, seja ele de grau de risco 1 ou 2, o fabricante tem por obrigação dispor dos dados de segurança.

Ao analisar os pedidos de registros de produtos de grau 2, a Anvisa pode exigir o laudo comprobatório de testes, de acordo com determinados critérios. Por exemplo:

- produtos para uso infantil - para irritação cutânea primária;
- produtos para a área dos olhos - irritação ocular cumulativa;
- produtos para os cabelos, como tinturas e alisantes de cabelo - irritação dérmica e do couro cabeludo;
- produtos para proteção das radiações solares - testes de fototoxicidade e fotoalergia;
- produtos para a higiene íntima - testes clínicos de irritação de mucosa genital em humanos;
- produtos destinados à pele sensível - testes de irritabilidade acumulada, sensibilização, fototoxicidade e fotoalergia cutânea;
- produtos que no rótulo contenham as expressões “hipoalergênico”, “não-comedogênico”, “não-acnogênico”, “dermatologicamente + oftalmológico + ginecologicamente testado”, “clínicamente testado”, “produto para gengiva sensível” e “produto para pele + couro cabeludo sensível” - testes comprobatórios dessas propriedades. Também, sempre que a rotulagem mencionar atributos, tais como “não-irritante”, “não arde nos olhos” etc.

Por muito tempo, os ensaios de irritação e toxicidade dérmica e ocular para comprovar a segurança de cosméticos utilizaram os métodos Draize, sugeridos em 1944 pelo Dr. John Draize.

Entretanto, com passar do tempo, por pressão dos grupos de proteção aos animais, novos métodos foram sugeridos. No entanto, poucos oferecem as mesmas vantagens técnicas que as oferecidas pelos testes de Draize.

Agora, outras pressões vêm de atos regulatórios. Na Europa, a partir de 2009, não serão admitidas matérias-primas ou produtos acabados que tenham se valido de testes em animais para comprovar sua segurança.

Há muito tempo, os testes *in vitro* alternativos foram apresentados ao mercado.

No momento, existem vários métodos, e dois já são comerciais e estão sendo validados para avaliar irritação dérmica: a epiderme humana reconstruída da SkinEthic Laboratories (França) e a EpiDerm da MatTek Corp. (Estados Unidos). O protocolo básico de ambos os modelos envolve a aplicação tópica do material de teste na superfície do tecido. Após a cultura do tecido, é realizada a avaliação da viabilidade, isto é, se o tecido continua “vivo” após o teste.

Esses modelos podem ser utilizados também para testes de fototoxicidade.

Outros modelos *in vitro* estão sendo testados para avaliar o potencial de sensibilização (alergia), com excelentes perspectivas de se

tornarem comerciais. Esses modelos são baseados em marcadores celulares que utilizam células de cordão umbilical de recém-nascidos ou tutano bovino.

Esses métodos ainda estão em fase intermediária até que se tornem completamente validados e possam se correlacionar entre si e com os testes *in vivo* além disso, possam ser facilmente harmonizados.

ENSAIO DE TOXICIDADE EM ANIMAIS

Imersão: avalia a irritação dérmica aguda e toxicidade percutânea potencial de produtos para uso no banho.

Inalação aguda: avalia a toxicidade resultante de uma única exposição à inalação do produto na concentração de 200 mg por litro.

Irritação dérmica: teste oclusivo, avalia o potencial irritante da pele devido aos ingredientes cosméticos. Pode ser um único ou repetido que simula o efeito cumulativo.

Irritação ocular: avalia o potencial de irritação dos olhos. Uma gota do produto é instilada no olho da cobaia e, posteriormente, avaliada a reação sobre a córnea. O teste pode ser com dosagem única para simular contato acidental (shampoo, por exemplo) ou dosagens repetidas para simular o uso contínuo e repetido de cosméticos para a área dos olhos (sombrias, máscaras, delineadores etc).

Irritação oral: pesquisa o potencial do material de teste para induzir irritação na mucosa oral.

Irritação respiratória: para avaliar o potencial de irritação respiratória resultante da inalação do material do teste.

Fotoleria: pesquisa o potencial do material de teste para induzir uma resposta alérgica da pele semelhante à mediada pela radiação UV.

Fototoxicidade: pesquisa o potencial do material de teste induzir uma resposta irritante da pele mediada por irradiação UV.

Teratologia: avalia o potencial embriotóxico e efeitos teratogênicos.

Toxicidade dérmica oral-aguda: projetado como apreciação inicial da toxicidade oral aguda de compostos podem ser ingeridos pelo homem, em períodos curtos ou prolongados.

Toxicidade dérmica subcrônica: determina a segurança de produtos aplicados topicamente, avaliando o potencial de efeitos toxicológicos locais e sistêmicos que podem resultar do contato dérmico repetitivo.

Cosmetovigilância

A RDC 332/05 estabeleceu a obrigatoriedade das empresas fabricantes e importadoras de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes implementarem o Sistema de Cosmetovigilância com o objetivo de facilitar a comunicação por parte do consumidor sobre problemas decorrentes do uso, defeito de qualidade ou efeitos indesejáveis e o acesso do consumidor.

Essa RDC estabelece, ainda, que as empresas deverão manter registro dos relatos de ocorrências com seus produtos e avaliá-los, e, ainda mais, caso identifiquem situações que impliquem em risco a saúde do usuário, as empresas deverão notificar a autoridade sanitária. •

