

## Pele e Conservantes

Maria Inês Nogueira de Camargo Harris

Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Medicina do ABC, Santo André – SP, Brasil

---

### Palavras Chave

Conservantes • Dermatite de Contato • Produtos tópicos

---

### Resumo

Os conservantes são empregados em produtos de uso tópico, cosméticos ou medicamentos, para evitar a contaminação e proliferação microbiana. Apesar da importância da preservação destes produtos, o uso generalizado dos conservantes representa um risco para a saúde do consumidor. Neste artigo, foram revisados os efeitos perigosos dos conservantes descritos na literatura. Com base nos referidos estudos, todos os conservantes deveriam ser considerados potencialmente alergênicos e perigosos. Portanto, são necessários estudos no sentido de se evitar seu uso em preparações de uso tópico, de forma a se proteger a saúde do consumidor.

---

### Sobre a autora

Maria Inês N. C. Harris é Química (UNICAMP), com Doutorado em Síntese Orgânica (UNICAMP) e Pós-Doutorado em Toxicologia Celular e Molecular de Radicais Livres (UNICAMP) e Lesões de Ácidos Nucleicos (CENG-França). Desde 1996 desenvolve trabalhos de avaliação de segurança e eficácia de cosméticos e em desenvolvimento e validação de metodologia analítica para cosméticos e medicamentos como consultora. É professora no curso de Especialização em Cosmetologia, das Faculdades Oswaldo Cruz.  
E-mail: mariaines@harris.com.br

### Introdução

A pele é um importante órgão de defesa do organismo, possuindo uma complexa estrutura permanentemente renovada, que constitui a principal barreira contra a penetração de agentes nocivos ao organismo. Porém, a defesa provida pela pele não é apenas física. A ela é atribuído importante papel imunológico, tanto na resposta não específica como na resposta específica, já que a pele possui um sistema imunológico próprio, complexo e eficiente.

Para preservar e restaurar a estrutura da pele e seu equilíbrio metabólico, muitas vezes são necessários medicamentos de uso tópico e cosméticos, que, devido à natureza de suas formulações, são excelentes meios para o crescimento de microrganismos. A presença de microrganismos, além de alterar as propriedades destes produtos pode ser prejudicial ao usuário do produto.

Uma das técnicas empregadas pelos fabricantes para minimizar a ação destes microrganismos é a adição a essas formulações, de substâncias com propriedades antimicrobianas: os conservantes.

Os conservantes são, contudo, compostos químicos com atividade biológica e oferecem riscos à saúde do consumidor.

Mesmo a baixas concentrações, estes compostos induzem a processos de irritação e alergia.

As manifestações cutâneas devidas aos conservantes presentes nas formulações podem ser clinicamente identificáveis, como irritações ou dermatites alérgicas, mas também podem ser de natureza subjetiva como prurido, ardor e queimação. Neste último caso, enquadram-se os consumidores com “pele sensível”, um quadro que vem sendo

cada vez mais aceito por dermatologistas e atingindo grande parcela da população.

Nem todos os indivíduos são sensibilizados pelo contato eventual com formulações contendo conservantes, porém o aumento do uso de conservantes está levando a um grande aumento na incidência de novos casos de dermatites que levam à sensibilização do indivíduo. Uma sensibilizado, o consumidor passa a apresentar reação a qualquer produto que contenha o conservante ao qual foi sensibilizado, seja um medicamento, um cosmético, um produto de limpeza ou mesmo uma tinta de parede.

Como normalmente são empregadas misturas de conservantes para garantir um maior espectro de ação, aquele indivíduo sensibilizado tem uma grande dificuldade em evitar novas crises, pois ficam dificultadas a identificação do agente sensibilizante que nele induz reações e dos componentes que estão presentes nas formulações. O problema é acentuado no uso dos produtos de venda livre, como os cosméticos, pois nem sempre o consumidor é capaz de, sem orientação específica, selecionar os produtos que não o agridam.

A simples presença de um agente conservante não é garantia de qualidade microbiana do produto, principalmente durante sua utilização, quando as contaminações são constantes, agravadas quando os produtos de uso tópico são utilizados por diferentes indivíduos, podendo atuar como agentes de transmissão de microorganismos patogênicos.

O uso de conservantes em produtos de uso tópico, principalmente os cosméticos, vem recebendo grande atenção por parte dos organismos regulamentadores, uma vez visto que os conservantes são agentes potencialmente alergênicos e irritantes e à medida que seu uso se prolifera, a chance de sensibilização do indivíduo aumenta.

Este fato é de importância ainda maior para aqueles indivíduos superexpostos aos produtos de uso tópico e aos conservantes, como médicos, dentistas, profissionais de enfermagem e profissionais da área de beleza, como esteticistas, podólogos, cabeleireiros e barbeiros. Para estes indivíduos, observa-se uma alta taxa de manifestações alérgicas devidas aos conservantes, levando muitas vezes à necessidade de afastamento temporário ou abandono da profissão.

A alternativa ideal para evitar tanto as sensibilizações como as manifestações de reações adversas devidas aos conservantes é sua remoção da formulação.

Isso é possível hoje graças ao uso de novas tecnologias de embalagem multidoso

microbiologicamente testadas que asseguram proteção da formulação durante a armazenagem e uso. Estas embalagens, além de garantir a esterilidade da formulação e de eliminar a necessidade do uso de conservantes, que podem ser nocivos ao usuário do produto, oferecem como uma terceira vantagem o fato de não permitirem que o produto atue como vetor de transmissão microbiana, tornando o produto mais seguro.

## **Dermatites causadas por conservantes**

A pele é uma importante defesa do organismo e qualquer agressão a este sistema pode induzir a sérias conseqüências ao indivíduo e também à sociedade, devendo-se considerar que o uso em larga escala de compostos irritantes ou sensibilizantes uma questão de saúde coletiva.

Aproximadamente 20% da população sofre de algum tipo de dermatite, sendo a dermatite de contato a razão de aproximadamente 7% das consultas dermatológicas. Os eczemas nas mãos chegam a atingir 2% da população e a estimativa é que 20% das mulheres desenvolverão eczemas nas mãos ao longo de sua vida. Uma das principais recomendações no tratamento dessas manifestações é a identificação correta do agente causador <sup>1</sup>.

Os conservantes utilizados nos produtos de uso tópico como medicamentos, produtos de higiene pessoal e cosméticos, encontram-se entre os principais agentes causadores de quadros de dermatite, juntamente com o látex, níquel, resinas epoxi, cromo e cromatos, fragrâncias e amins aromáticas <sup>2</sup>.

As doenças de pele relacionadas à atividade profissional são comuns, acometendo aproximadamente 50% dos trabalhadores. Embora a maior parte desses indivíduos continue exercendo suas atividades, cerca de metade é forçada a abandonar sua atividade profissional e uma quantidade significativa perde um ou mais meses de trabalho, devendo ficar afastado.

No Reino Unido, a dermatite de contato é a segunda causa de afastamento por moléstias ocupacionais, responsável por 29% dos casos de afastamento, perdendo apenas para as desordens músculo-esqueléticas, que compõem cerca de 57% dos casos <sup>1,2</sup>.

A incidência anual de dermatite de contato ocupacional, reportada tanto por médicos dermatologistas como por médicos do trabalho é de 12,9 casos para cada 100 mil trabalhadores em

geral, havendo uma alta freqüência de casos que acometem profissionais da área de beleza e saúde, que procuram mais freqüentemente dermatologistas para seu tratamento <sup>2</sup> (ver Quadro 1).

O eczema é a principal manifestação e dermatite de contato por irritação é a causa predominante, observada em cerca de 45% dos pacientes tanto de dermatologistas como de médicos do trabalho, contudo a dermatite alérgica é a que tem pior prognóstico, caso não se consiga identificar e evitar o agente alergênico responsável <sup>3</sup>.

Este problema é particularmente sério quando se trata de profissionais da área de beleza <sup>4,5</sup> (cabeleireiros, esteticistas, maquiadores e outros) e saúde (médicos, dentistas e enfermeiros)<sup>2</sup>, que estão sujeitos a maiores e mais freqüentes níveis de exposição, levando à diminuição em sua capacidade de trabalho e eventualmente ao abandono da profissão<sup>6</sup>, já que foi observado que em aproximadamente 55% dos casos, há persistência dos sintomas até após dois anos de tratamento <sup>1</sup>.

É importante salientar que, dentre as manifestações alérgicas induzidas por produtos de uso tópico também podem ocorrer manifestações respiratórias e anafiláticas, como asma, rinite e até pneumonia por hipersensibilidade <sup>4</sup>.

O trabalho úmido e a pré-existência de lesões <sup>7, 8</sup> são fatores que aumentam a probabilidade de sensibilização, uma vez que há um aumento da permeabilidade cutânea das substâncias alergênicas, potencializando seu efeito .

Estudos epidemiológicos mostram que aproximadamente 1,5 a 3 % da população geral são alérgicos a algum tipo de substância presente em produtos de uso tópico, incluindo aqueles destinados ao tratamento da pele e cosméticos e, dos pacientes tratados por dermatologistas devido a eczemas e dermatites alérgicas de contato, 5 a 10% têm seus quadros manifestos devido a cosméticos <sup>9,10,11</sup> .

Há mais de 20 anos a ocorrência de reações adversas provocadas por cosméticos vem sendo alvo de pesquisas clínicas, que objetivam conhecer os dados estatísticos desta incidência e também as causas destas manifestações.

A ocorrência de reações adversas severas atribuídas a cosméticos é baixa, se comparada à freqüência de uso, porém reações suaves como prurido, ressecamento e ardência acometem cerca de 12% da população <sup>12, 28</sup>.

No primeiro estudo sistemático, realizado pelo grupo Norte Americano de Dermatite de Contato <sup>13</sup> envolvendo 5 anos de pesquisa e com cerca de 281.100 pacientes examinados, 13.216 pacientes apresentaram quadro de dermatite, sendo que 713 deles apresentaram reações a cosméticos (0,3% da

população estudada e 5,4% dos casos de dermatite).

### Quadro 1

#### Dados de incidência de dermatite de contato ocupacional <sup>1,2</sup>

Ocupação	taxa por 100.000 trab.	incidência atribuída diretamente a cosméticos e/ou conservantes
cabeleireiros e barbeiros	116,3	conservantes – 8,4% fragrâncias e cosméticos – 6,6% sabões – 17,99%
Gráficos	85,8	aldeídos – 6,6% sabões – 9,9%
Esteticistas	76,8	fragrâncias e cosméticos – 53,5% sabões – 13,9%
Profissionais da área química	69,1	conservantes – 7,5%
Operadores de máquinas	54,0	conservantes – 11,2% fragrâncias e cosméticos – 6,5%
Enfermeiras	19,2	fragrâncias e cosméticos – 7,0% aldeídos – 5,9% sabões – 11,3%

As áreas mais afetadas nas manifestações foram o rosto (37%), os olhos e antebraços (12%) e as axilas (6%), observando-se que os principais agentes causadores foram os cosméticos para o cuidado da pele (*skin care*) (38%) e os produtos capilares (24%), induzindo mais comumente a processos de sensibilização.

Ao ser investigado o componente responsável pela manifestação da dermatite, alérgica ou por irritação, observou-se que os conservantes eram a segunda maior causa de reações (28%), sendo o principal responsável o grupo das fragrâncias e seus componentes (30%).

Um estudo posterior envolvendo apenas pacientes sensibilizados a cosméticos mostrou que os produtos de tratamento da pele (*skin-care*) foram responsáveis por mais da metade das reações adversas observadas (56,3%), sendo os conservantes os principais responsáveis pelas reações observadas (32%) <sup>12</sup>.

As mulheres são as principais vítimas de reações adversas provocadas por cosméticos, principalmente devido à maior exposição e também ao fato de usualmente aplicarem produtos na pele da face, mais sensível <sup>14, 15</sup>.

Como é possível observar pelo quadro 2 , os principais conservantes utilizados em cosméticos e

produtos de higiene pessoal foram identificados como agentes sensibilizantes.

A ocorrência de dermatite alérgica anogenital também é freqüente, devido aos numerosos agentes irritantes e sensibilizantes presentes em medicamentos tópicos, produtos de higiene pessoal e cosméticos que são utilizados por anos nas áreas eczematosas afetadas <sup>16</sup>. Nestes casos, a ocorrência de sensibilização a mais de um agente é freqüente.

O fenômeno da pele sensível acomete grande parte da população (cerca de 40%) e é caracterizado como uma síndrome heterogênea de resposta inflamatória, com quadro complexo e não muito definido e manifestações diversas. Também é designada “síndrome da intolerância a cosméticos”,

tal o número de produtos cosméticos a que estes indivíduos são sensíveis <sup>17</sup>.

Estes dados de incidência remetem dois questionamentos importantes:

- 1) Por que ocorrem tantas manifestações cutâneas como uma resposta direta ao contato com certas substâncias?
- 2) Quais as conseqüências destas manifestações sobre a saúde do indivíduo?

Para elucidar estes questionamentos, é necessário compreender o sistema imunológico e os processos de resposta imunológica da pele, observados quando há contato com uma substância agressiva (dermatites de contato).

## Quadro 2

### Avaliações epidemiológicas sobre agentes causadores de dermatites

Estudo	População estudada	incidência com relação aos pacientes com dermatite	incidência de reações por produtos de tratamento ( <i>skin care</i> )	Reações atribuídas aos conservantes das formulações	Conservantes identificados como sensibilizantes ou irritantes
Adams e Maibach, 1985	13216 pacientes com dermatite, dos quais 713 com dermatite alérgica atribuída a cosméticos	5,4% dos pacientes avaliados no mesmo período	28,5%	27,7%	Quatérnio – 15 Imidazolidinil uréia Parabenos 2-bromo-2-nitropropanodiol formaldeído ácido sórbico
Groot e col, 1988	119 pacientes com dermatite atribuída a cosméticos	5,4% dos pacientes avaliados no mesmo período	56,3%	32,0%	Kathon CG (MCI/MI) Diazolidin IL uréia Quatérnio 15 Imidazolidinil uréia 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol cloroacetamida formaldeído propilparabeno cloreto de benzoxônio
Bauer e col, 2000	1008 pacientes com dermatite anogenital	34,8% dos pacientes com dermatite alérgica 22,8% dom dermatite por irritação	--	38 %	CMI/IM metildibromoglutaronitrila metildibromoglutaronitrila/2-fenoxietanol parabenos bromopol diazolidin IL uréia imidazolidinil ureia quatérnio 15 timerosal acetato de fenilmercúrio formaldeído cloreto de benzalcônio

Quadro 2 (continuação)

Avaliações epidemiológicas sobre agentes causadores de dermatites

Estudo	População estudada	incidência com relação aos pacientes com dermatite	incidência de reações por produtos de tratamento (skin care)	Reações atribuídas aos conservantes das formulações	Conservantes identificados como sensibilizantes ou irritantes
Schnuch e col., 1998	28319 pacientes de 24 departamentos de dermatologia filiados ao IVDK*, testados com série padrão de conservantes	32% com dermatite alérgica de contato e 12% com dermatite de contato por irritação.	--	40% dermatite alérgica 11% dermatite por irritação	CMI/IM MDBCNG MDBCNG/FE parabenos bromopol diazolidinil uréia imidazolidinil ureia quatérnio 15 timerosal acetato de fenilmercúrio formaldeído cloreto de benzalcônio Octilgalato ácido sórbico (e outros)
Berne e col., 1996	204 pacientes com reações adversas provocadas por cosméticos (MPA**)	63% Dermatite de contato	48% dos casos atribuídos a hidratantes	24%	imidazolidinil ureia MBDCNG/FE diazolidin IL ureia MCI/MI bronopol Quatérnio 15
Held e col., 1999	1527 pacientes de eczema, testados com seus próprios cosméticos	2,6% Dermatite alérgica 5,8% - dermatite de contato por irritação	38% - Dermatite alérgica 26% - Dermatite de contato por irritação	32,5%	formaldeído diazolidin IL uréia CMI/MI MDBCNG/FE

\* IVDK = Rede de Informação de Departamentos de Dermatologia, Alemanha.

\*\* MPA = Agência de Produtos Médicos, Suécia

### Sistema imunológico da pele

A pele é um sistema epitelial semelhante às mucosas, ao aparelho digestivo e ao trato urogenital. A função principal destes sistemas é englobar uma região, isolando estruturas internas do ambiente externo.

A principal diferença entre a pele e os demais sistemas epiteliais é o fato da pele estar exposta a um meio extremamente agressivo, enquanto os demais sistemas epiteliais não estão expostos, por exemplo, à radiação solar e às intempéries. Desta forma, a pele pode ser encarada como uma fronteira

mediadora entre o organismo e o ambiente (para uma revisão sobre a estrutura da pele, ver anexo 1). A pele e as mucosas constituem a defesa inicial contra a invasão por microorganismos, atuando como uma barreira física e química. Na pele, o pH ácido e a presença de esfingosina, resultante da degradação de ceramidas do manto hidrolipídico<sup>18</sup>, garantem a atividade bactericida.

A proposição de que a pele atuaria também como um órgão linfóide de primeiro nível surgiu pela primeira vez em 1970, quando se detectou a presença de micro-órgãos linfóides na pele e mucosas dos orifícios do corpo de recém nascidos e fetos. Embora este conceito não esteja

completamente substanciado, algumas manifestações cutâneas como o surgimento de tumores de pele linfoproliferativos (lymphadenosis cutis benigna) têm remetido a este conceito <sup>19</sup>.

Vários modelos têm sido sugeridos para explicar a importante função imunológica da pele <sup>19</sup> (Quadro 3):

**SALT** – Tecidos linfóides associados à pele (Skin associated lymphoid tissues): inclui queratinócitos e células de Langerhans como importantes no papel de apresentação dos antígenos às células T, e seria localizado principalmente na epiderme.

**SIS** – Sistema imunológico da pele (Skin immune system): sistema complexo integrado, envolvendo resposta celular e resposta humoral, que são dependentes de aproximadamente metade dos tipos de células presentes na pele.

**DMU** – Unidade microvascular dérmica (Dermal microvascular unit): mediada pelas células T, monócitos, macrófagos, mastócitos e células dendríticas encontradas ao redor de regiões pós-capilares. É considerado um subsistema do SIS.

**DIS** – Sistema imunológico da derme (Dermal immune system): seria a contrapartida celular e humoral do sistema SALT. Inclui fibroblastos, que estão intimamente relacionados à homeostase de outros componentes da pele.

Como se pode observar, independentemente do modelo proposto para elucidar esse processo, várias células e estruturas estão associadas a este sistema imunológico que apresenta reações inespecíficas e específicas, associadas a um determinado antígeno. As células imunocompetentes da pele podem ser subdivididas entre aquelas do sistema imune inato e aquelas do sistema imune adaptativo (ou adquirido). Nestes conjuntos de células encontramos células residentes, células recrutadas durante a resposta imunológica e células recirculantes, conforme mostrado no Quadro 4.

Além dos constituintes celulares, uma grande quantidade de mediadores inflamatórios e imunológicos estão presentes na pele normal, sendo parte deles transportados até a pele pela circulação enquanto que a maioria é produzida pelo próprio órgão.

Dentre as células dendríticas da epiderme encontramos as Células de Langerhans, que correspondem a 2-4% da população epidérmica e se situam logo acima da camada basal. Estas células

de origem medular têm como principal função a apresentação dos antígenos aos linfócitos T, nos gânglios satélite de drenagem. Sua natureza dendrítica permite que constituam uma verdadeira rede na epiderme, favorecendo a captura de antígenos que porventura ultrapassem o estrato córneo.

**Quadro 3**

**Comparação entre os constituintes propostos para os modelos SALT, DMU, DIS e SIS<sup>19</sup>**

Componente	SALT	DMU	DIS	SIS
Queratinócito	+	-	-	+
Células de Langerhans	+	-	-	+
Linfócitos T epidérmicos	+	-	-	+
Linfócitos T dérmicos	-	+	+	+
Mastócitos	-	+	+	+
Células vasculares endoteliais	+	+	+	+
Células linfáticas endoteliais	+	-	-	+
Células dendríticas	-	+	+	+
Monócitos/macrófagos	-	+	+	+
Fibroblastos	-	-	+	-
Granulócitos	-	-	-	+
Radícias livres	-	-	-	+
Imunoglobulinas secretórias	-	-	-	+
Fatores do complemento	-	-	-	+
Eicosanóides	-	-	-	+
Rede de citoquinas	-	-	+	+
Sistema de fibrinólise/coagulação	-	-	-	+
Neuropeptídeos	-	-	+	+
Linfonodos de drenagem da pele	+	-	-	-

Após interceptarem um antígeno, estas células migram para os canais de drenagem linfática sofrendo algumas transformações fenotípicas (perda dos antígenos de superfície CD1), morfológicas (perda dos grânulos de Birbeck) e funcionais. Portanto, na epiderme estas células terão apenas a função de apresentação dos antígenos (fixação, internalização e apresentação) e nos gânglios linfáticos terão a função de estimular os linfócitos T. Há outras células dendríticas na epiderme que também podem participar da defesa imunológica, contudo sua ação é mascarada pelas células de Langerhans.

#### Quadro 4

#### Sistema imunológico inato e adquirido <sup>20</sup>

	<b>Células residentes</b>	<b>Células recrutadas</b>	<b>Células recirculantes</b>
Imunidade inata	Queratinócitos Células endoteliais Mastócitos Macrófagos	Monócitos Neutrófilos Eosinófilos Mastócitos Histiócitos	Natural killer (fagócitos) Células dendríticas
Imunidade adquirida	Linfócitos T Células dendríticas	Linfócitos T Linfócitos B	Linfócitos T

Na derme existem células dendríticas com funções e estrutura muito similares às células de Langerhans, contudo estas não apresentam os grânulos de Birbeck. Estas células atuam também na apresentação de antígenos, juntamente com os macrófagos dérmicos.

Outras células da pele, as células endoteliais e os queratinócitos também exercem um importante papel na defesa cutânea. Embora não sejam capazes de realizar a apresentação dos antígenos, estas exprimem substâncias antigênicas de histoincompatibilidade e produzem citocinas imunomoduladoras e também as proteínas do complemento.

Dentre várias destas citocinas, encontram-se as interleucinas (IL), os interferons (INF), os fatores de crescimento e a TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor). As citocinas são uma importante classe de compostos que, além de apresentarem atividades redundantes (várias citocinas exercem o mesmo efeito), algumas ainda apresentam atividade pleiotrópica, isto é, induzem diferentes efeitos em diversos tecidos e órgãos, como é o caso da TNF- $\alpha$  <sup>21</sup> (Quadro 5).

Do ponto de vista inflamatório, as citocinas podem ser subdivididas em pró-inflamatórias (por exemplo IL -1, IL -2, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ ) e anti-inflamatórias (por exemplo Antagonista do receptor de IL -1, IL -10 e TGF- $\alpha$ ) <sup>21</sup>.

As citocinas de relevância imunológica são primariamente aquelas formadas por linfócitos e células apresentadoras de antígenos. As células CD4+ T podem ser subdivididas em duas classes, as células TH1, caracterizadas pela produção de IL -2, TNF- $\beta$  e INF- $\gamma$ , e as células TH2, que produzem principalmente IL -4, IL -5, IL -6, IL -9, IL 10 e IL -13. A diferenciação de uma célula TH0 em TH1 ou TH2 depende essencialmente do meio local (

Figura 1). A presença de INF-12 e TNF- $\alpha$  favorece o desenvolvimento de TH1, enquanto que IL -4 favorece a resposta TH2.

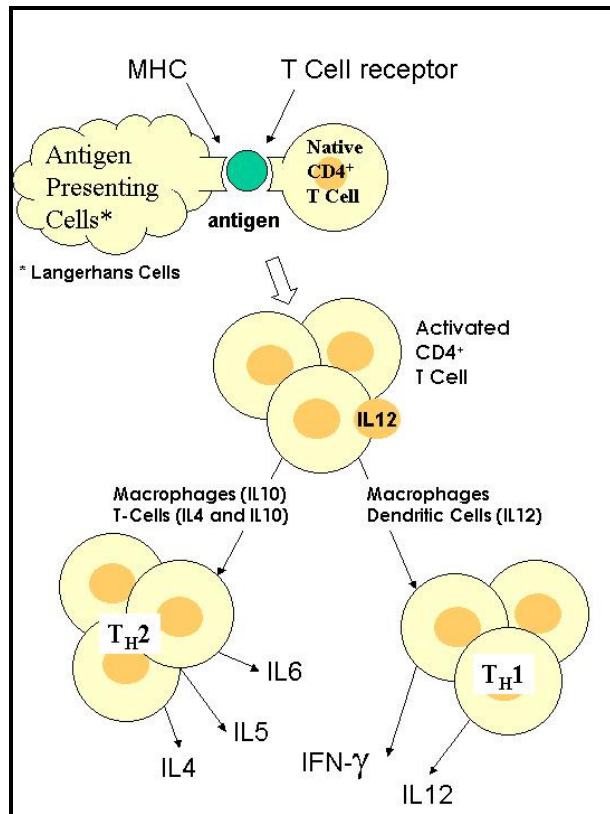
#### Quadro 5

#### Atividade pleiotrópica da TNF- $\alpha$ <sup>21</sup>

<b>órgão / tecido</b>	<b>ação</b>
Sistema nervoso central	Anorexia ativação de prolactina através da PGE <sub>2</sub> --> febre
Córtex adrenal	hemorragia ativação do cortisol
Células do sistema hematopoiético	Neutrófilos: ativação da adesão, ativação da fagocitose, ativação da síntese de superóxido Monócitos/Macrófagos ativação da síntese de IL -1 aumento da citotoxicidade Linfócitos ativação da adesão aumento da proliferação aumento da citotoxicidade
Endotélio	ativação das moléculas de adesão ativação da trombosmodulina
Cartilagem / ossos	ativação da reabsorção de proteoglicanas reabsorção óssea aumento da atividade osteoclástica
Músculos	ativação do catabolismo proteico diminuição do potencial transmembrana
Sistema de coagulação sanguínea	atividade pró-coagulatória ativação do fator tissular
Tecido adiposo	inibição da catequina lipoproteína lipase diminuição da síntese de ácidos graxos aumento do glicerol
Pele	Inflamação dérmica Síndrome de Schartzmann Ativação da colagenase Ativação da síntese de PGE <sub>2</sub>
Fígado e Trato Gastrointestinal	aumento da atividade do sistema P450 ativação da fase aguda de proteínas diminuição da síntese total de proteínas diminuição da defecação

O papel essencial no desenvolvimento do meio de citocinas locais é exercido por células de defesa não linfocitárias como as células *natural-killer* (INF- $\gamma$ ), monócitos ou macrófagos ( IL -12 ou IL -10 de

acordo com o estímulo) e mastócitos ( IL -4) (figura 1).



**Figura 1: balanço entre células TH 1/2<sup>21</sup>**

O desenvolvimento de células TH1 ou TH2 é influenciado por diversos fatores. Apesar de um fenótipo TH1 predominar em pacientes com psoríase ou dermatite alérgica de contato, um fenótipo TH2 predomina em pacientes com dermatite atópica e linfomas cutâneos de células T avançados (MHC = complexo de histocompatibilidade principal; IL = IL e IFN = interferon).

As células CD8+ T usualmente tem uma secreção com um padrão de TH1. Conseqüentemente, como não apenas células TH1 ou TH2 contribuem para a padrão local de expressão de citocinas, este padrão é freqüentemente designado como tipo 1 ou tipo 2, respectivamente<sup>21</sup>.

Resumidamente, pode-se dizer que o tipo 1 é necessário para uma eficiente reação imunológica celular a antígenos, como a resposta imune a patógenos, embora a secreção de IgG1 e IgG3, que têm capacidade de interagir com células do sistema de resposta humoral também seja estimulada pelo tipo 1. As citocinas do tipo 2, por outro lado, são as principais responsáveis pelos mecanismos da resposta imunológica humoral, incentivando a síntese de IgE, IgA, IgG2 e IgG4, e o crescimento de

eosinófilos e mastócitos. Conseqüentemente, os dois tipos têm um papel decisivo na defesa contra parasitas intestinais, neutralização de toxinas de bactérias e defesa local da mucosa, sendo as respostas do tipo 1 e tipo 2 essenciais para uma adequada imunidade<sup>21</sup>.

Os queratinócitos são responsáveis pela secreção de seus mediadores, embora a maior parte desta produção não se dê por natureza fisiológica e sim por estímulos externos específicos (antígenos tumorais, haptenos) ou inespecíficos (UV, traumatismos). Um terceiro grupo de substâncias tem também um importante efeito na defesa imunológica da pele: os neuropeptídeos, isto é, neuromoduladores que realizam a modulação dos fenômenos fisiológicos e psicopatológicos da imunidade cutânea (quadro 6).

#### Quadro 6

#### Neuromoduladores cutâneos

Grupo	Composto
Neuropeptídeos	Substância P
	Peptídeo intestinal vasoativo
	Somatostatina
	Peptídeo gene-regulado da calcitonina (CGRP)
	Peptídeo liberador da gastrina
	Bradiquina
	Neurotensina, neuroquinina
Neuro-hormônios	Hormônio estimulador de melanina
	Hormônio adrenocorticotrófico
	Prolactina
Outros mediadores	Dopamina, DOPA
	Adrenalina, noradrenalina
	Encefalinas, endorfinas
	acetilcolina

Estas substâncias são produzidas pelas fibras nervosas, pelas células de Merkel e também pelas células de Langerhans, pelos melanócitos, pelos queratinócitos e também pelas demais células do sistema imunológico.

As células da epiderme contém receptores para estes neuromoduladores. Em particular os queratinócitos e as Células de Langerhans, possuem receptores para a substancia P, para o hormônio estimulador da melanina e para o hormônio adrenocorticotrófico.



Os neuromoduladores estão implicados nas reações inflamatórias cutâneas, mas igualmente nas dermatoses alérgicas, em particular na dermatite atópica.

Além da ação contra microorganismos e suas toxinas, o sistema de defesa também tem a importante função de contribuir para o processo de cicatrização da pele, quando ocorrem lesões.

O processo de cicatrização é extremamente complexo, envolvendo a interação, tanto a níveis celulares como moleculares, entre diferentes tipos de células, vários fatores de crescimento e a matriz extracelular presente no ferimento<sup>22</sup>.

Nem todo o processo de cicatrização foi elucidado, porém sabe-se que os macrófagos presentes no ferimento, na sua maioria provenientes dos monócitos circulantes (80 a 90%), têm um papel crítico no reparo da lesão. Os macrófagos produzem quase 100 diferentes fatores de crescimento e ILs, e mais de 20 destes compostos já foram diretamente correlacionados ao processo de cicatrização<sup>22</sup>.

À medida que estes macrófagos são estimulados e ativados pela presença de fatores de crescimento e de estimulação de colônias, observa-se um aumento substancial da cicatrização, através da via da fosfolipase *c* nas membranas celulares. A desativação da atividade fosfolipase *c*, que ocorre por exemplo nos processos isquêmicos (hipoxia) diminui a atividade dos receptores de fatores de estimulação de colônia, prejudicando a formação de novo tecido granuloso<sup>22</sup>.

As metaloproteinases, principalmente as Serina metaloproteinases como o fator de ativação de uroquinase-plasminogênica e plasmina, e as metaloproteinases da matriz, produzidas pelos queratinócitos, também estão envolvidas na cicatrização, sabendo-se que as metaloproteinases da matriz, ao contrário das Serina metaloproteinases, são fatores essenciais para que a cicatrização ocorra e a presença de inibidores dessas enzimas prejudica ou até mesmo inibe completamente o processo de cicatrização<sup>23</sup>. Estas proteinases facilitam o movimento dos queratinócitos remodelando as proteínas da matriz extracelular e modulam a sinalização intracelular, a secreção, a bioativação e estabilidade das citocinas e fatores de crescimento importantes para a cicatrização epidérmica.

As citocinas pró-inflamatórias como a IL -1, IL -8 e a TNF, além de protegerem o organismo contra a infecção, preparam o tecido injuriado para o reparo e aumentam o recrutamento e a ativação de fagócitos. Além disso, as citocinas liberadas pelas células recrutadas regulam a habilidade dos fibroblastos e células epiteliais em remodelar o tecido danificado,

como por exemplo a IL - 1 $\beta$ , que regula a quimiotaxia de fibroblastos, a produção de colágeno e estimula a produção de outras citocinas importantes para a cicatrização<sup>24</sup>.

## Dermatites de contato

O Termo “alérgeno” vem do grego *allos* (estranho) + *ergon* (energia) + *gennao* (produzir), sendo mencionado como a capacidade de uma substância em induzir uma “reação diferente”. Esta reação “diferente” é a resposta inflamatória, que pode ser descrita como o produto final de um conjunto bem orquestrado de reações e processos, envolvendo células, tecidos e enzimas ativadas, que tem por finalidade básica reparar injúrias causadas por agentes internos ou externos e foi caracterizado por Celsius na Roma antiga pelos quatro sinais clássicos (os quatro “OR”): calor, tumor, rubror e ardor<sup>25</sup>.

As palavras eczema e dermatite são freqüentemente empregadas como sinônimos para descrever um padrão polimórfico de inflamação que na sua fase aguda é caracterizado por eritema e vesiculação e em sua fase crônica pelo ressecamento, enrijecimento e fissura da pele. A dermatite de contato segue estas reações características em resposta a agentes externos, que podem ser irritantes ou alérgicos<sup>26</sup>.

Deve-se distinguir, contudo, os termos dermatite alérgica e dermatite por irritação.

Embora a sintomatologia dos dois processos seja muitas vezes bastante similar, nos processos irritantes (dermatite de contato por irritação) ocorre uma resposta inflamatória local não imunológica que pode se desenvolver a partir de uma única exposição ao agente causador e depende exclusivamente da intensidade da exposição e de seu potencial irritante. No caso da dermatite alérgica por contato (DAC), é necessária a pré-existência de susceptibilidade genética, um indivíduo imunocompetente (embora haja relatos de que pacientes aidéticos podem desenvolver DAC) e, obviamente, o contato prévio com o agente alérgico, também denominado agente sensibilizante, capaz de ser absorvido transepidermicamente e induzir a produção de anticorpos específicos<sup>27, 26</sup>.

A dermatite de contato pode ser classificada nos seguintes tipos de reação<sup>26</sup>:

- Irritação subjetiva ou pele sensível
- Dermatite de contato por irritação aguda
- Dermatite de contato por irritação crônica

- Dermatite alérgica de contato
- Dermatite de contato fotoalérgica, fotoirritante ou fotoagravada
- Dermatite de contato sistêmica

### 1) Irritação subjetiva ou pele sensível

Caracterizada por reações de formigamento e ardência que ocorrem poucos minutos após o contato, normalmente na face, sem alterações visuais. Os cosméticos e componentes de filtros solares são desencadeantes comuns deste tipo de reação.

O conceito “pele sensível” é um dos mais vastamente apreciados por consumidores e produtores de produtos pessoais, e vem recebendo crescente aceitação por dermatologistas<sup>28</sup>.

Enquanto o termo “reações adversas” cobre uma grande variedade de manifestações que podem ir de processos de irritação imediata e alergia claramente diagnosticadas até manifestações muito suaves, com prurido e ardor, leve e transiente vermelhidão mas que clinicamente, não apresentam qualquer seqüela<sup>29</sup>. A “pele sensível” pode ser definida como aquela que exhibe uma reduzida tolerância ao uso freqüente ou prolongado de cosméticos e produtos de higiene pessoal, com sintomas variando de sinais visíveis de irritação como edema e descamação, até mais subjetivas manifestações neurossensoriais de desconforto ardência, queimação, prurido e repuxamento<sup>28</sup>.

Os padrões de reatividade da pele, ardência, outras percepções sensoriais, urticária e irritação não são fenômenos intimamente relacionados, e não podem ser correlacionados ao sexo nem à idade do indivíduo, sendo bastante difícil definir uma subpopulação com pele sensível, ou seja, com maior tendência a apresentar reações cutâneas havendo grande heterogeneidade da susceptibilidade individual<sup>29</sup>.

Embora não se conheça exatamente o que leva um indivíduo a responder diferentemente a um determinado produto, há evidências de que mais de um mecanismo esteja envolvido na resposta, por indivíduos com pele sensível, a agentes urticariantes<sup>29</sup>.

Os indivíduos com pele sensível apresentam respostas mais intensas a agentes urticariantes como o ácido láctico<sup>28</sup>, o ácido benzóico e o ácido sórbico<sup>29</sup>.

Alguns fatores pré-existentes aparentemente predis põem estes indivíduos, sendo o eczema atópico o mais conhecido<sup>28</sup>, devendo-se salientar porém que o fato de o indivíduo ser atópico não implica que, necessariamente, terá pele sensível.

Aproximadamente metade dos indivíduos com pele sensível não são atópicos e aproximadamente um terço dos indivíduos atópicos não tem pele sensível. Outros fatores que favorecem a manifestação de pele sensível são acne e rosácea.

### 2) Dermatite de contato por irritação aguda

O processo de irritação é uma resposta inflamatória local, não imunológica, que segue uma única ou poucas breves aplicações de uma determinada substância ou mistura sobre a mesma área da pele. Geralmente é observada com irritantes fortes ou álcalis<sup>26</sup>.

A dermatite por irritação é a causa mais freqüente de dermatoses, sendo o número de casos reportados maior que a soma dos casos de dermatite alérgica, fotoalergia e dermatite fototóxica juntos.

### 3) Dermatite de contato por irritação crônica (acumulativa)

Ocorre após repetidas exposições a irritantes fracos que podem ser líquidos, como detergentes, solventes orgânicos, ácidos e álcalis fracos, ou secos, como calor, baixa umidade relativa, pós e poeiras<sup>26</sup>.

### 4) Dermatite alérgica por contato

Envolve processo de sensibilização do sistema imunológico a um agente alergênico específico, resultando em uma dermatite ou exacerbação de uma dermatite pré-existente.

De acordo com a Classificação de Coombs e Gell, para as reações alérgicas com manifestações dermatológicas, existem quatro tipos de reações imunológicas (Quadro 7), contudo muitas vezes observa-se a participação de mais de um mecanismo no processo alérgico<sup>30</sup>. Os primeiros três tipos são mediados por imunoglobulinas, envolvendo a ação de linfócitos B (resposta humoral) e o quarto tipo (resposta celular) envolve os linfócitos T e células de apresentação dos antígenos, as Células de Langerhans.

Na imunidade celular, após o contato com o agente alergênico, o linfócito T sensibilizado torna-se uma célula blástica que sofre mitose, aumentando a concentração dos linfócitos T. Estes por sua vez liberam substâncias de baixo peso molecular (linfocinas, interferon, linfotóxina) que amplificam a resposta contra o agressor.

Para haver a manifestação da alergia, é necessária a pré-exposição à substância alergênica, de forma que se desenvolva um sistema linfóide.

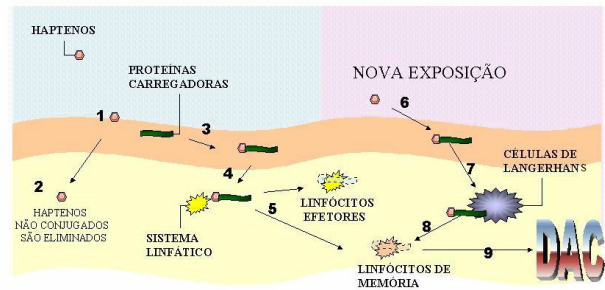
A penetração do agente alergênico da pele pode se dar pela a via respiratória e através da pele.

Esta substância alergênica pode ser uma molécula antigênica, que sozinha é capaz de induzir uma resposta imune, ou um hapteno, molécula pequena capaz de permear o estrato córneo, e que precisa se associar a moléculas maiores para a formação de anticorpos específicos.

Ocorrendo o contato com o antígeno ou a formação do conjugado com proteínas da pele e o hapteno e permeação na derme, haverá o reconhecimento pelo sistema imune e a proliferação e disseminação dos linfócitos efetores específicos e de memória (fase de indução, figura 2). Após a produção destes anticorpos específicos, haverá a resposta inflamatória quando ocorrer um novo contato (fase de manifestação, figura 2), manifestando-se então a dermatite alérgica de contato.

Nesta situação, observa-se na maioria dos pacientes um aumento da IgE sérica, propondo-se mecanismos de união entre os receptores de IgE de alta afinidade presentes nas Células de Langerhans ou pela combinação prévia com a própria IgE e união com os receptores de baixa atividade<sup>31</sup>.

## Fase 1: Indução Fase 2: Manifestação



**Figura 2 : Resposta Imune na Dermatite Alérgica de Contato<sup>32</sup>**

1) O hapteno é colocado em contato com a pele, havendo permeação de parte dele. 2) as moléculas que não são conjugadas são eliminadas pelas vias normais de eliminação. 3) o hapteno se conjuga a uma proteína carregadora, formando um complexo. 4) o sistema linfático desenvolve linfócitos reativos específicos, sendo os linfonodos encarregados da proliferação e desenvolvimento do sistema imunológico contra o complexo proteína-hapteno. 5) os imunoblastos formados então se dividem em linfócitos efetores, que permanecem na circulação sanguínea e linfócitos de memória, que se concentrarão no baço, timo e vasos linfático. 6 e 7) quando ocorrer um novo contato, o complexo será apresentado aos (8) linfócitos de memória que promoverão a resposta local, (9) a dermatite alérgica de contato (DAC).

### Quadro 7

#### Mecanismos imunológicos das dermatites alérgicas<sup>32</sup>

Tipo de reação	Características	Mecanismo
Tipo I imediate ou anafilática	Reação inflamatória aguda Podem ocorrer: Urticária, Edema angioneurótico Edema da laringe, Choque anafilático	Reação imediata do antígeno com imunoglobulina (IgE)
Tipo II Citotóxica	Provocada por medicamentos Exemplos: Anemia hemolítica medicamentosa; Granulocitopenia; Trombocitopenia	Mediadas por IgG ou IgM, que ativam a citólise pelas células efetoras
Tipo III Por imunocomplexos circulantes	Envolvida na maior parte das erupções provocadas por medicamentos Podem ocorrer: Eritema uniforme; Urticária; Erupções maculopapulares	Anticorpos circulante IgM ou IgG ativam a cascata do complemento
Tipo IV Hipersensibilidade tardia	Dermatite alérgica de contato Podem ocorrer: Erupções eritematosas, ; Reações fotoalérgicas; Púrpuras	Sem participação de imunoglobulinas Resposta celular, mediada pelas células de Langerhan que apresentam o antígeno aos linfócitos

## 5) Dermatite de contato fotoalérgica, fototóxica ou fotogravada

Alguns agentes sensibilizantes, necessitam de um terceiro fator para tornarem-se ativos: a luz. Desta forma, tem-se um processo fotossensibilização, que descreve tanto as reações fototóxicas comuns como as reações fotoalérgicas, menos freqüentes<sup>33</sup>.

As reações cutâneas de fotossensibilização, originárias da combinação da aplicação tópica de certas substâncias e exposição solar, são consideradas reações adversas, segundo conceito da Organização Mundial de Saúde. A resposta do paciente é manifestada através de alterações bioquímicas que ocorrem no tecido, subseqüentemente à absorção de radiação por uma substância exógena. Este processo é denominado "fotossensibilização" e a substância iniciadora "fotossensibilizante", um termo que pode abarcar uma grande variedade de substâncias.

A capacidade de absorção de energia na faixa de radiação UVA (300 a 400 nm), cuja energia é da ordem de 400 kJ/mol, é um primeiro indício de que uma molécula pode ser capaz de participar de um processo fotoquímico, levando à sua decomposição ou à decomposição de outras moléculas próximas.

Há uma grande variedade de processos que podem ocorrer após a absorção de radiação UV-visível, alguns dos quais levando a alterações permanentes na molécula absorvente ou no sistema, e estes processos fotoquímicos só podem ser iniciados através de radiação de comprimento de onda específico (figura 2).

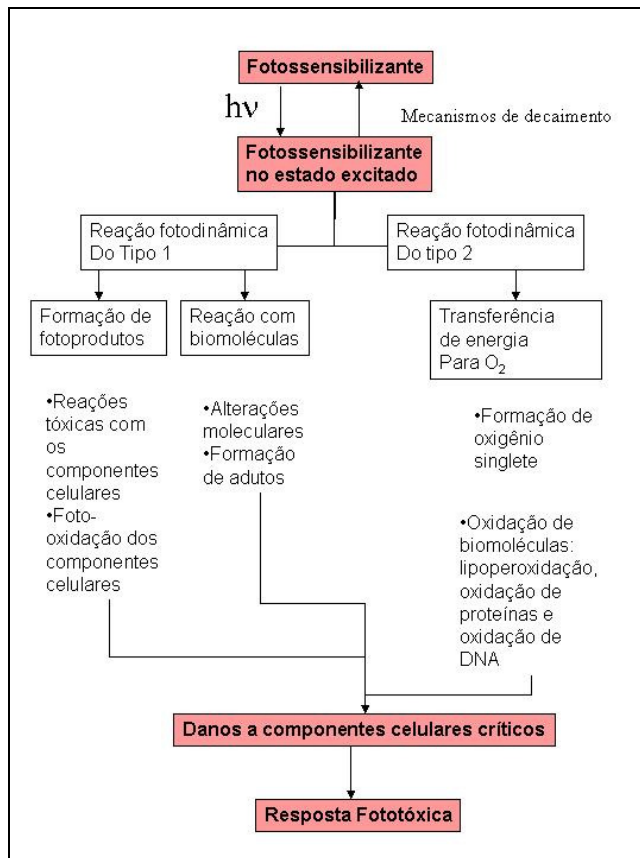
Além das substâncias naturalmente presentes na pele, outras substâncias capazes de iniciar de processos fotoquímicos podem estar absorvidas ou na superfície da pele. Exemplos bem conhecidos de substâncias fototóxicas são alguns componentes do alcatrão, como o antraceno e os psoralenos, presentes em plantas.

As reações fototóxicas são essencialmente imediatas, e lembram uma queimadura por excesso de exposição ao Sol. Ocorrem erupções nas áreas expostas, havendo uma clara delineação das sombras causadas pelas roupas.

Há três padrões de respostas fototóxicas, que são dependentes da dose do agente fotossensibilizante e da intensidade da exposição solar<sup>33</sup>:

-uma resposta intensa tardia, que ocorre de 8 a 24 horas após a exposição e permanece por 2 a 3 dias, que pode envolver hiperpigmentação e adquirir tonalidade vermelha mais escura que uma queimadura solar e é tipicamente causada por psoralenos.

-reações mais rápidas (com início após 30 minutos), com duração de 2 a 3 dias, onde não se observa edema porém queimação e ardência são evidentes.  
-reação transiente e rápida de ardência e queimação, com sensação de queimadura solar.



**Figura 3**  
**Representação esquemática dos mecanismos da resposta fototóxica**

A dermatite fotoalérgica, por outro lado, tem uma base imunológica e requer contato prévio com o agente fotossensibilizante. A manifestação pode ocorrer de 1 a 14 dias após a exposição solar, com a erupção de pápulas vesiculares, prurido e dermatite eczematosa. A fotoalergia representa uma resposta de hipersensibilidade adquirida, devido tanto à formação de anticorpos específicos (reação imediata) como a uma resposta celular (tardia)<sup>33</sup>. Deve-se notar que nem sempre é fácil distinguir entre processos fotoirritantes ou fotoalérgicos<sup>26</sup>. Os fotossensibilizantes químicos usualmente são moléculas de baixo peso molecular (200 a 500 Dalton), são compostos tri- ou policíclicos planares, possuem estruturas de ressonância estabilizada pela presença de um heteroátomo e devem,

obrigatoriamente, absorver radiação na região do ultravioleta e/ ou visível<sup>33</sup>.

O processo de inicialização da reação fotossensibilizante pode ocorrer através de dois mecanismos principais, descritos como reações fotodinâmicas do tipo 1 e do tipo 2. Nas reações fotodinâmicas do tipo 1, o fotossensibilizante sozinho, é capaz de provocar danos, enquanto que nas reações do tipo 2, o fotossensibilizante atua como um mediador, transferindo energia para o oxigênio que então leva a uma cadeia de produção de radicais livres<sup>34</sup> (figura 2).

## 6) Dermatite de contato sistêmica

Observada após a administração sistêmica de uma substância, normalmente um medicamento, ao qual ocorreu prévia sensibilização tóptica<sup>26</sup>.

## 7) Dermatite atópica

Indivíduos atópicos, que apresentam cronicamente distúrbios dermatológicos caracterizados por prurido, freqüentemente encontram na alergia a causa mais freqüente de sua sintomatologia<sup>35</sup>.

A dermatite atópica é uma enfermidade cutânea crônica, de características heterogêneas tanto do ponto de vista alérgico, como bioquímico ou genético<sup>36,37</sup> e que com freqüência está associada a manifestações respiratórias de origem alérgica, com elevação da IgE sérica e com eosinofilia tissular<sup>38</sup>.

Clinicamente, a dermatite atópica é classificada em típica e atípica. A dermatite atópica típica é dividida em três etapas : a do lactente, a infantil, a do adolescente-adulto. É mais freqüente que se manifeste no lactente, envolvendo com o crescimento, mas pode ocorrer também em crianças e inclusive adultos. As formas atípicas de dermatite atópica incluem a pitiríasis alba, eczema desidrótico, dermatite planar juvenil, prurido, prurido ano-genital, eczema aureolar, eczema do canal auditivo externo, xerose e queratose folicular<sup>37</sup>.

Sua prevalência tem aumentado nas últimas décadas e atualmente afeta cerca de 10% da população infantil e as variações observadas em diferentes grupos étnicos indicam a importância dos fatores ambientais sobre sua manifestação. No Japão, por exemplo, a taxa de prevalência em crianças entre 6 e 7 anos é da ordem de 16%, atribuindo-se a esta doença impactos psicossociais e financeiros maiores que o próprio *diabetes mellitus* ou asma brônquica<sup>39</sup>.

Embora seus mecanismos ainda não sejam completamente conhecidos, vários fatores são reconhecidamente responsáveis pela manifestação

da dermatite atópica: genéticos, cutâneo-mucosos, fisiológicos, farmacológicos e imunológicos<sup>38</sup>.

### a) Fatores genéticos<sup>37</sup>:

De 70 a 80% dos pacientes apresentam histórico familiar positivo de atopia. Embora existam mais de 20 genes implicados na manifestação dos transtornos imunológicos e fármaco-fisiológicos na dermatite atópica, os grandes grupos que mais despertam interesse são os genes que codificam as citocinas e os que codificam as isoformas da fosfodiesterase. Esta enzima é responsável pelo catabolismo do AMP cíclico e tem seus níveis aumentados na dermatite atópica, causando um desbalanço entre AMP cíclico e GMP cíclico, e conseqüentemente aumento na liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios.

### b) Fatores imunológicos<sup>37</sup>:

Os indivíduos atópicos apresentam uma resposta imune celular e humoral alterada, que facilita a reação com antígenos ambientais. Estes pacientes tendem a apresentar freqüência muito elevada de reações positivas em provas cutâneas (90%) e/ou IgE específicas (50-90%) frente a compostos alergênicos comuns<sup>36</sup>, que podem ser agravados pela presença de toxinas estafilocócicas, que podem contribuir para a inflamação como supra-antígenos<sup>36</sup> que contribuem para a inflamação.

O perfil imunológico da dermatite atópica, apresenta uma característica de resposta inflamatória mediada por mecanismos TH2 e TH1. A primeira fase TH2 é seguida por uma ativação da TH1, responsável pela persistência da resposta inflamatória (Quadro 6).

### c) Fatores farmacológicos<sup>37</sup>:

Os indivíduos atópicos tendem a apresentar vasoconstrição, observando-se palidez da pele, baixa temperatura dos dedos das mãos e dos pés, vasoconstrição acentuada no frio, dermatografismo branco, reação reduzida à histamina na pele afetada e branqueamento retardado com acetilcolina.

### d) Fatores fisiológicos cutâneos<sup>37, 38</sup>:

O indivíduo atópico, além de ter uma diminuição no nível de tolerância ao prurido, também tem esta sensação aumentada pela produção de mediadores inflamatórios e enzimas proteolíticas. Observam-se alterações nos lipídeos cutâneos com um déficit de ácido linoleico, que leva a uma diminuição nos níveis

de PGE2 e no metabolismo geral de ácidos graxos essenciais. Conseqüentemente, encontram-se também menores quantidades de ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres. Com isso, aumenta a perda de água transepidermal e há um ressecamento do estrato córneo, que leva a um aumento do prurido.

**i) Fatores bacterianos** <sup>37, 38</sup> :

Na pele dos indivíduos atópicos há mais freqüentemente a colonização por *Staphylococcus aureus*. Suas toxinas podem atuar como supra-antígenos, ativando um grande número de linfócitos T e desencadeando uma resposta imunológica alterada.

**Quadro 8**

**Perfil imunológico da dermatite atópica**

Elevação da IgE sérica total	presente em 80% dos casos mediação das respostas imunológicas imediata e tardia
atividade aumentada da fosfodiesterase	desbalanço da relação entre cAMP e cGMP aumento da liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios
alterações das populações linfocitárias	aumento da relação CD4 / CD8: Eosinofilia aumento de CD23 diminuição celular de T CD8+ :diminuição nos níveis de $\gamma$ -interferon expansão de TH2: aumento de IL 4, IL 5 e IL 13
Células de Langerhans	aumento da expressão dos receptores de IgE
L-serina sérica	Aumento
apoptose monocitária	diminuição

**Conservantes e produtos de uso externo**

O estrato córneo, quando intacto, é impermeável às bactérias e esta proteção é reforçada pelo movimento das células, desde a camada basal, até a superfície, e pela descamação das células superficiais. Apesar desta renovação constante, a

camada córnea é colonizada por bactérias e fungos e os folículos pilosos, pêlos e unhas representam “reservatórios” importantes de microorganismos, pois a mistura do sebo e resíduos de queratina constitui-se em um excelente meio para o seu desenvolvimento.

A flora cutânea é formada por microorganismos residentes e microorganismos transitórios.

A flora residente é formada por espécies que se encontram regularmente presentes na pele, onde se multiplicam. As principais bactérias encontradas são *Micrococcus* (*Sarcina*), *Propionibacterium acnes* (*Corynebacterium acnes*) e difteróides, *Staphylococcus epidermitis*. Os principais fungos são *Pityrosporum ovale* e *Pityrosporum orbiculare*, encontrados no couro cabeludo, conduzido auditivo externo, face e metade superior do tronco. Já a flora transitória é constituída por microorganismos que não se multiplicam na superfície da pele e cuja presença é resultante de contaminação, como por exemplo *Staphylococcus aureus* e bacilos gram-negativos, que compõem uma flora denominada “temporariamente residente”: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* e *Pseudomonas*.

Nem todos os produtos aplicados sobre a superfície da pele são medicamentos, e a maioria não é estéril, podendo conter microorganismos capazes de alterar este equilíbrio cutâneo, levando a situações que suplantem a defesa imunológica da pele.

No caso de medicamentos de uso tópico, há uma série de rígidos controles de garantia de qualidade que devem ser obedecidos, envolvendo desde a aquisição da matéria-prima e qualificação dos fornecedores até estudos de estabilidade conduzidos em condições específicas de umidade e temperatura. Dentro destas exigências, estão incluídos controles físico-químicos e microbiológicos, que garantem a segurança dos produtos empregados. O Capítulo <1111> da Farmacopéia Americana (USP) refere que a significância do microorganismo em produtos não-estéreis deve ser avaliada em termos do uso do produto, sua natureza e o risco potencial oferecido ao usuário. A USP recomenda que algumas categorias de microorganismos sejam rotineiramente testados, para uma contagem total de microorganismos. Por exemplo, produtos de uso tópico devem ser testados para *P. aeruginosa* and *S. Aureus* e as monografias específicas incluem ainda outros limites microbianos<sup>40</sup>.

Embora os critérios exigidos para os cosméticos não sejam comparáveis aos exigidos para os medicamentos, a qualidade microbiana destes produtos tópicos é controlada segundo padrões rígidos.

Os microrganismos detectados em produtos acabados podem se originar de contaminações da embalagem primária, de ingredientes ou podem ser introduzidos durante a produção. Para eliminar estas fontes de contaminação, tanto os medicamentos como os cosméticos devem ser produzidos sob condições controladas de processo (BPF - Boas Práticas de Fabricação ou GMP – Good Manufacturing Practices) e, adicionalmente são dotados de conservantes para prevenir proliferação de microrganismos durante a estocagem e uso <sup>41</sup>.

Os conservantes (também denominados de preservantes) são ingredientes cuja função é prevenir ou retardar o crescimento microbiano e então proteger as formulações de deterioração.

Devido à natureza das formulações dos produtos de uso tópico, que contém geralmente componentes nutrientes, fase lipídica e pH controlado, estes são excelentes meios para sustentar o crescimento microbiano e o uso de conservantes é requerido para prevenir os danos causados pela proliferação de microrganismos e proteger o produto da contaminação inadvertida provocada pelo usuário.

O produto pode estar contaminado sem apresentar alterações visíveis e normalmente, o grau de alteração é proporcional à quantidade e qualidade de aditivos que o produto contém. Os produtos que contém substâncias bioativas como os hidrolisados de proteínas, extratos de órgãos, extratos vegetais e vitaminas são particularmente susceptíveis à deterioração provocada pelo crescimento microbiano.

As principais alterações observadas nas formulações por contaminações microbianas são:

- descoloramento do produto ou mudança de cor;
- rancificação;
- modificações na consistência;
- modificações no pH;
- separação de fases de uma emulsão;
- odor desagradável;
- turvação;
- formação de sedimento;
- formação de gás.

Além de alterações nas características organolépticas e físico-químicas da formulação, o crescimento microbiano também se caracteriza como um risco à saúde do indivíduo.

Quando os produtos de uso tópico são utilizados por diferentes indivíduos podem, ainda, representar um risco latente de transmissão de microrganismos infecciosos<sup>41</sup>, o que é particularmente grave no caso de indivíduos com quadro de imunossupressão e deficiências de barreira, como por exemplo, indivíduos com quadros eczematosos.

Em decorrência da utilização de produtos de uso tópico contaminados, já foram relatados também casos de intoxicações, queimaduras e alergias induzidas por toxinas provenientes dos microrganismos e até mesmo cegueira e morte .

Devido à importância em termos de saúde coletiva, os organismos regulamentadores estabelecem limites de aceitação da presença de microrganismos em cosméticos (ver Quadro 9), que são estabelecidos de acordo com a finalidade de uso (faixa etária a que se destinam e área de aplicação)<sup>42</sup>.

Idealmente, um conservante deve apresentar as seguintes características:

- ser eficiente a baixas concentrações, contra - uma ampla variedade de microrganismos
- ser solúvel nas formulações
- ser aceitável nas concentrações de uso (toxicologicamente)
- ser compatível com os demais ingredientes da formulação
- ser livre de odor, cor ou sabor desagradável
- ser ativo e estável numa ampla faixa de pH e temperatura
- ser barato
- estar em conformidade com a legislação

Contudo, este conservante ideal não existe, e normalmente são empregadas misturas de conservantes <sup>43</sup> para se obter o efeito desejado. Os conservantes mais freqüentemente utilizados em cosméticos e produtos de higiene pessoal são <sup>44,45</sup> :

- os parabenos, presentes em cerca de 87% dos cremes para pele,
  - o formaldeído e seus liberadores como imidazolidinil uréia, quatérnio 15, solução de formaldeído, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, presentes em 64% dos cremes cosméticos,
  - o fenoxietanol, presente em aproximadamente 49% dos cremes para a pele,
- os conservantes ácidos como o ácido sórbico e ácido benzóico e seus sais, presentes em cerca de 12% dos cremes.

Esses conservantes atuam de diversas formas, e os mecanismos mais gerais de ação incluem:

- modificação e permeabilidade da membrana com extravasamento dos constituintes celulares (lise parcial);
- lise e extravasamento citoplasmático;
- coagulação irreversível dos constituintes citoplasmáticos (precipitação de proteínas, por exemplo);
- inibição do metabolismo celular pela interferência nos sistemas enzimáticos ou inibição da síntese da parede celular;
- oxidação dos constituintes celulares.

**Quadro 9**  
**Limites de aceitabilidade microbiana**

Característica exigida	Tipo ou categoria I	Tipo ou categoria II
<b>LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL</b>		
<b>USP (medicamentos não-estéreis)</b>		
- Sugere controle periódico de microorganismos patogênicos de acordo com a natureza e finalidade do produto - Indica, nas monografias específicas de alguns produtos, os limites microbianos aceitáveis.		
<b>COLIPA (cosméticos)</b>		
<i>definição</i>	Produtos infantis, para área dos olhos e mucosas	demais produtos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> e <i>Candida albicans</i> .	Não detectados em 0,5g	Não detectados em 0,1g
Contagem de microorganismos mesófilos totais aeróbios	< 100 ufc/g ou mL	< 1000 ufc/g ou mL
<b>CTFA (cosméticos)</b>		
<i>definição</i>	Produtos infantis, para área dos olhos e mucosas	demais produtos
Contagem de microorganismos mesófilos totais aeróbios	Não detectados em 0,5g	Não detectados em 0,1g
<b>BRASIL - ANVISA (cosméticos)</b>		
<i>definição</i>	Produtos infantis, para área dos olhos e mucosas	demais produtos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e Coliformes fecais e totais e Clostrídios sulfito redutores (talcos)	Não detectados em 1g ou 1 mL	não detectados em 1g ou 1 mL
Contagem de microorganismos mesófilos totais aeróbios,	< 100 ufc/g ou mL	<1000 UFC/g ou mL
microorganismos patogênicos	ausência	ausência

Os conservantes presentes em formulações estão entre as principais causas de alergias a cosméticos e a medicamentos tópicos embora sejam frequentemente responsáveis por dermatites de contato por irritação ou simples irritações suaves da pele. Porém, as reações adversas decorrentes da sensibilização e suas conseqüências são mais severas <sup>3, 46, 47</sup>.

À medida que o uso de conservantes cresce, observa-se um aumento da incidência de casos de sensibilização <sup>16,3, 44</sup> e, em princípio, todo conservante deve ser considerado como um potencial agente alergênico principalmente considerando-se o fato de haver um aumento da resposta alérgica a estes produtos em populações com o aumento da faixa etária <sup>3</sup>.

A utilização de conservantes em formulações cosméticas é, portanto, regulamentada em vários países:

- Na União Européia, há uma diretiva que regulamente o uso de conservantes como uma

lista positiva de substâncias aprovadas, com as concentrações máximas permitidas <sup>48</sup>.

- Nos Estados Unidos, há uma auto regulamentação exercida pela CTFA (Cosmetic Toilet and Fragrance Association), através da edição do CIR (Cosmetic ingredient Review), onde são publicados dados de segurança dos ingredientes utilizados na indústria cosmética <sup>49</sup>.

- Nos países do Mercosul há legislação específica harmonizada, que é implantada em cada um dos países membros por seus organismos competentes. No Brasil, a regulamentação é exercida através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que através resoluções, estabelece as substâncias conservantes permitidas <sup>50</sup>.

Mesmo havendo legislações específicas também com relação à rotulagem, é comum encontrar produtos que não contém o conservante declarado ou que contém conservantes não declarados <sup>45</sup>, o que é particularmente nocivo para aqueles indivíduos sensibilizados que procuram evitar o



contato com substâncias alergênicas já identificadas.

Além disso, a eficácia destes sistemas conservantes é questionada, encontrando-se muitas vezes produtos que, mesmo dentro de prazo de validade apresentam níveis de contaminação fora das especificações e havendo muito poucos estudos sobre a conservação desses produtos em reais condições de uso<sup>41</sup>.

Estudos sobre a relação entre riscos e benefícios devidos ao uso de conservantes em produtos cosméticos, realizados com base em considerações sobre os aspectos microbiológicos, toxicológicos, epidemiológicos e dermatológicos, concluíram que<sup>51</sup>:

- os conservantes são necessários em produtos de higiene pessoal e cosméticos, a menos que o projeto do produto e da embalagem eliminem sua necessidade de uso;

- a segurança de produtos de higiene pessoal e cosméticos deve ser garantida mais em termos de riscos potenciais que em termos de perigos calculados a determinados níveis populacionais;

- os interesses individuais devem ser protegidos pelo uso de descrição exata da formulação na rotulagem;

- deve haver um trabalho harmonioso entre as autoridades competentes das áreas de desenvolvimento, produção, saúde e pesquisa básica no sentido de garantir o uso adequado de conservantes;

- há uma necessidade de estudos contínuos de mecanismos de avaliação, mensuração de riscos, monitoramento e educação dos consumidores a propósito do uso adequado de conservantes.

No caso de indivíduos sensíveis ao conservante, a simples remoção deste conservante da formulação pode permitir que o mesmo produto seja utilizado sem qualquer reação adversa<sup>52</sup>.

### Riscos apresentados pelos conservantes mais utilizados em cosméticos e produtos de higiene pessoal

Cada grupo de conservantes apresenta diferentes propriedades e ação biológica, e sua identificação em uma formulação permite a correta avaliação dos riscos envolvidos. No Quadro 10, encontra-se uma relação dos principais grupos de conservantes utilizados e seus sinônimos e os produtos comerciais que os contêm.

**Quadro 10**  
**Conservantes utilizados em cosméticos**

<b>Grupo de Conservantes</b>	<b>sinônimos e misturas que os contêm</b>
<b>Ácido benzóico e seus derivados</b>	<b>ác. benzóico e sais</b> CA 24; ; Ronkosal B Flüssing; ; Ronkosal BJ; ; Ronkosal BS <b>álcool benzílico</b> Euxyl K 100; Euxyl K700; Ronkosal KS; Ronkosal KS-4;
<b>Parabenos</b>	Metil-parabeno; p-hidroxi-benzoato ; etil-parabeno; propil-parabeno; ácido p-hidroxibenzóico ; butil-parabeno; Nipagin®; Perservaben™; Protaben™; Aseptiform™; Lexgard®; Parasept®; Liqua Par®; Germaben™ II (mistura); Nipastat® (mistura); Phenonip® (mistura); Undebenzofene-C (mistura) ; Euxyl K 300 (mistura); Rokonsal AT; Rokonsal B flüssing; PHENOVA (2-fenoxietanol + parabenos);
<b>Liberadores de formaldeído</b>	<b>formaldeído e liberadores</b> 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (Bronopol , Euxyl K 446); 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano (Bronidox); diazolidinil uréia (Germal II); DMDM hidantoína ; formaldeído ; formiato de sódio ; glicerol formal ; imidazolidinil uréia (Germal 115); quatérnio – 15; Euxyl K 600; euxyl K 727; GLYDANT PLUS LIQUID (DMDM hidantoína (1,3 bis (hidroximetil)-5,5-dimetilhidantoína) e IPBC (3-iodo-2-propinil-butil-carbamato); Rokonsal DM <b>misturas com quanternio 15</b> cloreto de N-(3-cloroalil)-hexaminium; cloreto de cis-1-(3-cloroalil-3,5,7-Triaza-1-azonio-adamantano; cloreto de 3-cloroalil-metanamina; Preventol® D 1; Dowicil® 75, 100, 200; cloreto de azonio-adamantano ; metanamina (hexametileno tetra-amina; aminofórmio).;
<b>Clorometilisotiazolona / metilisotiazolona (CMI/MI)</b>	metilclorotiazolinona (MCI) ; metilisotiazolinona (MI); Kathon CG ; Kathon CG II ; 5-cloro-2-metil-4-isotiazolin-3-ona; 2-metil-4-isotiazolin-3-ona ; Euxyl K100; Ronkosal KS; Ronkosal KS-4; Acticide; Algucid CH 50; Amestat 250; Grotan TK 2; Parmetol; Kathon WT;
<b>DBDCB (dibromodicianobutano)</b>	euxyl K 135; Euxyl K400; Euxyl K 446; Euxyl K 727; dibromodicianobutano – DBDCB; Merquat 2200; Tektamer 38; Ronkosal AJ-2; Rokonsal AT; Rokonsal AT3;
<b>ácido sórbico e derivados</b>	Euxyl K 700; Ronkosal BJ; Ronkosal BS;

---

## Ácido benzóico e seus derivados

Este conservante bastante utilizado tanto em cosméticos como em alimentos, embora considerado seguro, induz vasodilatação caracterizada por eritema, urticária e formigamento quando aplicado topicamente em uma grande percentagem de indivíduos.

Esta reação é devida a um aumento na produção da prostaglandina  $D_2$  ( $PGD_2$ ), que media a vasodilatação. A produção de  $PGD_2$  é atribuída às Células de Langerhans e macrófagos epidérmicos<sup>53</sup>.

O ácido benzóico provoca prurido em indivíduos com pele sensível<sup>29</sup>.

A forma não dissociada do ácido benzóico é a responsável pelo seu efeito antimicrobiano, porém o ácido benzóico apresenta pequena solubilidade em água. Desta forma, utilizam-se seus sais em produtos cosméticos com pH de formulação ácido, pois nesta condição tem-se o ácido benzóico não dissociado<sup>54</sup>.

O acetato de benzila, o álcool benzílico (produto de hidrólise do primeiro) e o benzaldeído (produto de oxidação do álcool benzílico), são metabolizados ao ácido benzóico em animais e humanos, e, portanto os seus efeitos tóxicos considerados como do mesmo grupo de substâncias.

Embora os benzoatos aplicados topicamente possam penetrar na pele, seu rápido metabolismo e excreção impedem que tanto o ácido benzóico como seus metabólicos sejam acumulados<sup>54</sup>. O ácido benzóico é um irritante suave para a pele e irritante para os olhos, e o benzoato de sódio não é irritante para a pele e pouco irritante para os olhos, havendo poucos dados sobre o potencial sensibilizante destes compostos. Embora a genotoxicidade do benzoato de sódio não esteja comprovada, alguns estudos *in vitro* e *in vivo* forneceram resultados positivos, tendo-se observado que em doses tóxicas o benzoato de sódio pode ser embriotóxico e fetotóxico.

Tanto o benzoato de sódio como o ácido benzóico, embora com baixa toxicidade aguda, podem induzir reações de contato não-imunológicas (pseudo-alerxia), principalmente em indivíduos atópicos, com urticária freqüente ou asma<sup>54</sup>.

## Ácido sórbico e derivados

O ácido sórbico é considerado um agente urticariante, provoca prurido em indivíduos com pele sensível<sup>29</sup>. A aplicação tópica de ácido sórbico produz eritema devido a um aumento na biossíntese

de  $PGD_2$ , levando a um grande aumento desta substância que leva à vasodilatação<sup>55</sup>.

## Parabenos

Os parabenos constituem uma série homóloga de ésteres do ácido p-hidroxi-benzóico que são utilizados na forma pura ou combinada para exercer efeito antimicrobiano, sendo particularmente úteis contra fungos e leveduras.

São particularmente úteis contra fungos e bolores, e sua ação é atribuída principalmente aos seus efeitos inibitórios sobre o transporte nas membranas e na função mitocondrial<sup>56</sup>.

Em cosméticos, o metil-parabeno e o propil-parabeno são os conservantes mais freqüentemente utilizados, sendo descritos como preservativos ideais pois têm amplo espectro de ação, são estáveis em uma larga faixa de pH, são suficientemente solúveis em água para produzir uma concentração eficiente na fase aquosa e são relativamente não irritantes, pouco tóxicos e sensibilizantes fracos<sup>56, 57</sup>. São também conservantes biodegradáveis, de baixo custo e de aceitação mundial<sup>56</sup>. Devido à sua estabilidade frente ao calor, os produtos contendo parabenos podem ser autoclavados sem que ocorra perda da atividade antimicrobiana pela hidrólise, desde que o pH da formulação esteja na faixa de pH entre 3 e 6<sup>56</sup>.

À medida que a cadeia carbônica cresce, embora o efeito microbiano também cresça, ocorre diminuição da solubilidade em água, o que torna os membros da série homóloga maiores menos utilizados em cosméticos<sup>56</sup>.

Os parabenos são empregados em concentrações geralmente até 0,3%, com a mistura mais freqüentemente empregada contendo 0,2% de metil-parabeno e 0,1% de propilparabeno, embora existam casos de utilização em concentrações até 1%. Em medicamentos, o metil-parabeno é considerado seguro em concentrações na faixa de 0,1 a 0,2%, contudo nestas concentrações o produto pode provocar irritação ocular<sup>56</sup> e sensibilização<sup>58</sup>. Um dos maiores problemas relacionados aos parabenos é sua vasta utilização. Como são utilizados em uma grande variedade de produtos cosméticos, alimentos e medicamentos, estima-se que o consumo diário de parabenos pode atingir valores da ordem de 77,5 mg/dia<sup>56</sup>.

Os parabenos, principalmente o metil-parabeno, podem ser absorvido pela pele, sendo esta absorção facilitada pela presença de etanol e mentol. Após sua absorção são rapidamente metabolizados,

originando ácido p-hidroxibenzóico e conjugados do ácido glucorônico e, em 24 horas, 80% dos parabenos administrados via oral ou tópica já foram eliminados<sup>56</sup>.

Não há indícios de que os parabenos sejam carcinogênicos, embriotóxicos ou genotóxicos, porém estes compostos exercem efeito citotóxicos<sup>56</sup>.

O metil-parabeno também é capaz de ativar a fosfoesterase específica do cAMP produzindo uma redução do cAMP cortical, podendo agravar as situações de dermatite atópica onde o catabolismo do cAMP está acima do normal<sup>37</sup>, além de produzir alterações nas propriedades elétricas de células neuronais, e também potencializar a resposta humoral a outro aditivo utilizado com antioxidante em cosméticos, o BHT<sup>56</sup>.

Ainda que a exposição tópica aguda a parabenos não produza reações adversas nas concentrações em que estes são empregados em cosméticos, a exposição crônica leva a eritema definido, leve edema e descamação suave<sup>56</sup>, observando-se através de análises histológicas quadros de inflamação dérmica e hiperqueratose.

O uso de parabenos em cosméticos foi associado a numerosos casos de sensibilização, confirmados através da realização de testes de contato<sup>56</sup>. Quando produtos contendo parabenos são aplicados sobre a pele normal, os processos de sensibilização são raros, porém a aplicação sobre a pele danificada induz à irritação e sensibilização<sup>56, 59</sup>. Os pacientes reativos aos parabenos, freqüentemente também são reativos ao ácido p-amino-benzóico (PABA)<sup>60</sup>.

Observa-se ainda uma tendência ao aumento de incidência de processos de sensibilização com a idade, com fonte de contato nem sempre de origem conhecida e determinada, e que as manifestações ocorrem mais freqüentemente nas pernas<sup>3</sup>.

## Formaldeído e Liberadores de formaldeído

Como o formaldeído é hidrossolúvel, altamente reativo com moléculas orgânicas e rapidamente metabolizado, efeitos adversos provenientes da exposição a este agente são observados primariamente naqueles tecidos ou órgãos com os quais o formaldeído entra em contato. Na população geral, a exposição cutânea a concentrações na faixa de 1 a 2% provoca irritações, contudo indivíduos hipersensíveis podem apresentar quadro de dermatite de contato após exposições com concentrações da ordem de 0,003%.

Testes *in vitro* mostram que o formaldeído pode provocar a formação de ligações cruzadas entre

DNA e proteínas, quebras de fita simples de DNA, aberrações cromossômicas, trocas de cromátides irmãs e mutações genéticas em humanos e roedores. O formaldeído é considerado um agente genotóxico fraco, havendo boas evidências de efeito no sítio de contato<sup>61</sup> e apresenta potencial carcinogênico quando inalado<sup>10</sup>.

Os indivíduos mais freqüentemente sensibilizados ao formaldeído e aos compostos liberadores de formaldeído são os profissionais paramédicos e médicos<sup>3</sup>, com as manifestações mais freqüentes acontecendo nas mãos. Sua utilização mesmo em produtos como géis de ultrassom, com baixa taxa de permeação e pouco tempo de contato, podem levar à manifestação de episódios de dermatite de contato em pacientes pré-sensibilizados<sup>62</sup>.

O histórico alergênico do formaldeído é conhecido há longa data e seu uso em cosméticos é regulamentado ou voluntariamente restrito em muitos países, normalmente não podendo ser utilizado em produtos aerossóis e não podendo exceder 0,2-0,3%, exceto para fortalecedores de unhas, cuja concentração máxima permitida é da ordem de 5%<sup>61</sup>.

Muitos conservantes são liberadores de formaldeído através de sua decomposição<sup>63</sup>, que é dependente da temperatura e do pH da formulação<sup>61</sup>, e suas utilizações cada vez mais freqüentes são tidas como causa de novas sensibilizações<sup>3</sup>.

O aumento na taxa de sensibilização ao formaldeído está relacionado ao fato de que os liberadores de formaldeído vêm sendo utilizados cada vez mais freqüentemente<sup>3</sup>.

Os liberadores de formaldeído podem atuar como agentes sensibilizantes por si só, independentemente da formação do formaldeído. Como exemplo, pode-se avaliar os casos do bronopol e diazolidinil uréia<sup>64</sup>, onde se nota que reações concomitantes de sensibilização pelo conservante e formaldeído são escassas (15% e 12% dos casos, respectivamente), se comparadas com liberadores mais eficientes como o quatérnio 15 (45% de reações concomitantes)<sup>3, 65</sup>.

O uso de bronopol, contudo, vem diminuindo bruscamente, pois sabe-se que além de liberação de formaldeído, ele também produz nitrosaminas que são carcinogênicas<sup>44</sup>.

As menores taxas de sensibilização observadas, na população geral, a outros liberadores de formaldeído, como o quatérnio 15 e DMDM hidantoina são atribuídas principalmente ao seu pouco uso, e conseqüentemente menor exposição<sup>3</sup>.

Os quatérnio-15 são encontrados em uma grande variedade de cosméticos, e os indivíduos sensíveis

a este componente também devem evitar o contato com formaldeído e conservantes liberadores de formaldeído <sup>66</sup>.

Casos de dermatite alérgica de contato a quatérnio 15 são bem conhecidos <sup>65, 66</sup>, e desde 1982 este composto foi adicionado à series padrão de agentes alergênicos como, por exemplo, a série do Grupo Britânico de Dermatite de Contato <sup>26</sup>. Seu emprego, mesmo em cremes com formulações consideradas suaves e indicadas para a utilização em pele eczematosa, leva à sensibilização e manifestação de dermatite alérgica, tendo sido relatada piora das condições destes indivíduos após o uso de formulação contendo este conservante <sup>67</sup>.

### **Clorometilisotiazolona / metilisotiazolona**

As isotiazolinonas são eficientes conservantes comercializados sob diversos nomes fantasia e com diferentes composições e concentrações, de acordo com a finalidade de uso, sendo freqüentemente empregadas em cremes, sabonetes líquidos, protetores solares, xampus, espumas de banho, géis, loções para o corpo e lenços umedecidos, além das diversas usos que também implicam na exposição direta como como detergentes, piscinas, colas e tintas <sup>47, 68, 69</sup>.

A mistura de clorometilisotiazolinona (CMI) e metilisotiazolinona (MI) em uma proporção de aproximadamente 3:1 é utilizada como conservante na indústria e em produtos cosméticos sendo conhecida sua propriedade de provocar dermatites de contato e irritação local principalmente na forma concentrada <sup>47, 70, 71</sup>, sendo 100 ppm (0,001%) a maior concentração não irritante encontrada em avaliações com humanos.

A 200 ppm (0,002%) são observadas irritações suaves a moderadas <sup>10</sup>.

Para produtos de higiene pessoal e cosméticos, a faixa de concentração indicada pelos fabricantes é de até 15 ppm <sup>47</sup>.

Há vários estudos indicando, porém, a ocorrência de sensibilização mesmo à concentração muito baixas, sendo que concentrações da ordem de 7 ppm em produtos sem enxágüe são consideradas um risco para a indução e manifestação de dermatite alérgica, especialmente quando aplicados em formulações cremosas, sobre ele danificada <sup>10</sup>.

A histórica reação da população à CMI/MI é um interessante e importante relato ar respeito do risco proporcionado pelo uso de conservantes.

Inicialmente considerado seguro e com grande eficácia mesmo a baixas concentrações <sup>47,72</sup>, este conservante comercializado como Kathon CG

(Rohm and Haas Company) e Euxyl K 100 (Schulke & Mayr), ganhou muita popularidade entre os produtores de cosméticos até meados da década de 90, quando repetidos relatos sobre sensibilização indicando índices de incidência de dermatite alérgica da ordem de 0,4 a 8,4%<sup>70</sup>, que podem ser observados mesmo quando o produto é utilizado em concentrações muito baixas como 0,2 ppm, levaram à diminuição do seu uso em produtos sem enxágüe (*leave-on*) na Europa <sup>73, 10</sup>, embora ainda seja encontrado em alguns produtos europeus <sup>47</sup> e bastante utilizado nos Estados Unidos e outros países <sup>3</sup>.

Até mesmo a utilização de produtos rinsáveis como xampus contendo MCI/MI a dosagens na faixa de 15 ppm por usuários sensíveis à MCI/MI pode levar ao aparecimento de sintomas de dermatite alérgica, como coceira, vermelhidão ou descamação, sendo as manifestações nas mãos e na face mais comumente observadas <sup>3</sup>. Também são conhecidos relatos de usuários de lenços umedecidos, que além de apresentar dermatite alérgica de contato na região anogenital, também manifestam reações nas mãos <sup>8</sup>.

Como a mistura MCI/MI é utilizada em uma grande variedade de produtos com os quais o consumidor está em contato, como detergentes e tintas, a concentrações algumas vezes acima de 100 vezes a permitida em produtos cosméticos, o risco de sensibilização a estes componentes é aumentado substancialmente <sup>74</sup>.

Embora seja considerado não perigoso nas condições de uso indicadas, há evidências de que esta classe de substâncias apresenta atividades mutagênicas e carcinogênicas <sup>10</sup>.

Independentemente do veículo utilizado, a aplicação tópica de MCI/MI é capaz de triplicar a taxa proliferativa de linfonodos em concentrações da ordem de 0,0049% a 0,048 %, mostrando ser um agente sensibilizante com potência similar ao 2,4-dinitro-clorobenzeno <sup>46, 75</sup>.

### **Dibromodicianobutano**

Criada inicialmente para substituir os derivados de isotiazolinonas, esta classe de compostos também mostrou ser um agente sensibilizante em humanos <sup>76</sup>, embora testes em animais prévios indicassem ser este um produto seguro e não sensibilizante.

A altas concentrações, o DBDCB também é um potente irritante ocular <sup>77</sup>. As mãos e a face são as principais áreas afetadas, observando-se ser o DBDCB responsável por 2% dos casos de dermatite alérgica <sup>3</sup>.

O acompanhamento de pacientes sensibilizados por este componente mostra que, na verdade, ele é um sensibilizante potente, levando a manifestações alérgicas em concentrações da ordem de 0,001%, enquanto que as concentrações padrão de teste para as isotiazolinonas são da ordem de 0,5% <sup>78</sup>.

De acordo com a legislação cosmética, o DBDCB pode ser utilizado em concentrações acima de 0,1%, exceto para protetores solares <sup>76</sup>.

A alergia ao DBDCB atinge principalmente pessoas mais idosas <sup>3</sup>.

## **Clorexedina**

A clorexedina vem sendo amplamente utilizada como um desinfetante médico, para a limpeza tanto da pele como das membranas mucosas e como aditivo em curativos por mais de 50 anos. É também utilizada como conservante em vários produtos cosméticos e medicamentos de uso externo. Os sais de clorexedina, gluconato, acetato e diacetato, são igualmente eficientes contra bactérias Gram-positivas, fungos e bactérias Gram-negativas (com menor eficiência).

As soluções aquosas de clorexedina decompõem-se com formação de traços de 4-cloroanilina. A decomposição é incrementada pelo aquecimento e pelo pH alcalino.

O potencial alergênico da clorexedina vem sendo subestimado. Esta substância é conhecida por ser uma agente fotossensibilizante quando aplicada topicamente <sup>33</sup> e, nas últimas duas décadas, relatos de reações alérgicas imediatas (tipo I) vem ocorrendo mais frequentemente <sup>79,80</sup>.

As reações imediatas observadas após contato tópico com soluções de clorexedina em concentrações entre 0,05 a 2% incluem choque anafilático, eritema e choque, urticária geral, anafilaxia, perda de consciência, urticária facial, dispnéia, fibrilação ventricular, hipotensão, taquicardia, urticária, erupção cutânea generalizada, edema facial, pressão sanguínea não-mensurável, erupções urticariantes e até mesmo necessidade de ressuscitar o paciente <sup>79</sup>.

Um pequeno dano na barreira ou a aplicação às membranas mucosas aumentam a reação imediata à clorexedina.

A existência de anticorpos IgE específicos para a clorexedina no plasma de pacientes afetados aumentam as evidências de envolvimento de reação imunológica do tipo I, e os relatos de reações anafiláticas generalizadas confirmam a presença de hipersensibilidade clássica <sup>79</sup>.

seu uso inclusive um caso de choque. O uso do gluconato é contra indicada no caso de produtos otológicos, quando há perfuração do tímpano, pois pode causar surdez neurosensorial <sup>80</sup>.

## **Cloreto de benzalcônio**

O cloreto de benzalcônio é uma mistura de cloretos de alquildimetilamônio (sal quaternário de amônia) utilizada em produtos cosméticos devido à sua ação surfactante, limpadora e conservante, em concentrações até 5,0% <sup>81</sup>. É também utilizado em vários medicamentos de uso externo <sup>82</sup>.

É um irritante ocular e cutâneo a concentrações maiores que 0,1% e já foram relatados casos de sensibilização em pacientes testados com BAC em concentrações da ordem de 0,01 a 0,7% <sup>81</sup>.

Sua ação bactericida deve-se à sua habilidade em danificar a membrana celular das bactérias, impedindo seu crescimento e mantendo a esterilidade do produto.

O Cloreto de benzalcônio pode provocar reações tóxicas no nariz, nos olhos, ouvidos e pulmões, e ainda pode desencadear quadros de rinite alérgica, rinite medicamentosa ou irritação periocular.

Os compostos com ação surfactante podem ter seu potencial irritante agravado pela facilidade com que permeiam na pele, porém como os benzalcônios tendem a se ligar aos sítios negativamente carregados, sua permeação cutânea é bloqueada diminuindo seu risco <sup>83</sup>. Embora seja considerado pouco alergênico, pode ser importante em subgrupos apresentando quadros de otite ou conjuntivite assim como profissionais da área médica que têm maior exposição devido principalmente ao seu uso como desinfetante <sup>3</sup>.

## **Conclusões gerais sobre o uso de conservantes em cosméticos**

Os conservantes são adicionados às formulações com a finalidade de protegê-las contra o crescimento microbiano, uma vez que muitas vezes estas formulações se constituem excelentes meios de cultura para os microrganismos. Para a conservação das formulações utilizam-se agentes conservantes que são compostos bioativos que podem oferecer riscos ao consumidor.

O uso de um sistema conservante não garante a estabilidade microbiana de um cosmético <sup>84</sup>, devendo-se considerar que estes produtos são testados apenas para um pequeno grupo de bactérias e em condições de ensaio que não

refletem as condições de uso dos produtos, tendo-se observado inclusive que os produtos de uso tópico, mesmo contendo conservantes, podem atuar como veículos para a transmissão de microrganismos infecciosos quando estes produtos são utilizados por mais de um indivíduo.

Muitas vezes, para garantir a segurança microbiológica dos cosméticos, os formuladores lançam mão do uso de quantidades aumentadas de conservantes, mas esta prática torna o produto mais agressivo para o consumidor. Assim, deve-se considerar o fato de que todos os conservantes são capazes de sensibilizar e causar dermatites alérgicas de contato. Para a avaliação do risco de uma determinada formulação, fatores como concentração, área de aplicação, tempo de contato e frequência de uso devem ser computados<sup>85</sup>.

Avaliando-se conjuntamente os dados epidemiológicos e experimentais, pode-se ter uma idéia de quais seriam considerados menos nocivos e quais seriam potentes alergênicos.

Excluindo-se o problema diagnóstico individual, ou seja, a identificação do agente ao qual o indivíduo está sensibilizado, restam ainda as questões relativas à saúde pública e dos trabalhadores expostos a estas substâncias diariamente.

Até o presente, os produtos hipoalergênicos foram a única **OPÇÃO PARA OS USUÁRIOS SENSIBILIZADOS**. Os FABRICANTES destes produtos alegam que estes prezem uma menor incidência de reações alérgicas ou outras reações adversas. Contudo, considerando que estes produtos contêm conservantes, mesmo que em menores concentrações, eles ainda podem induzir reações alérgicas. Portanto, o uso do termo hipoalergêncio é controverso uma vez que não há padrões estabelecidos para seu emprego segundo o FDA, embora alguns países, como o Brasil, tenham estabelecido parâmetros para seu uso em rotulagem<sup>86</sup>.

Mesmo que o potencial alergênico de um conservante seja baixo, seu impacto pode ser muito alto se a substância for extensamente utilizada. Por outro lado, a conservação das formulações cosméticas é importante para inibir o crescimento microbiano, que pode causar também graves efeitos colaterais<sup>3</sup>.

A utilização de formulações isentas de conservantes é uma excelente alternativa para os indivíduos sensibilizados ou com pele sensível, pois o contato com o agente sensibilizante é completamente suprimido e a ocorrência de novos episódios de dermatite alérgica é inibida<sup>87</sup>.

Como resposta à alta incidência de quadros de sensibilização e irritações induzidas por

conservantes, no mercado Europeu vêm crescendo as restrições ao uso de conservantes em medicamentos e o uso de novas tecnologias de embalagem multidose microbiologicamente testadas que asseguram proteção da formulação durante a armazenagem e uso vêm crescendo significativamente.

A principal vantagem no uso destas tecnologias de embalagem é a eliminação da necessidade do uso de conservante, diminuindo-se a exposição do usuário a esses agentes irritantes e sensibilizantes.

Em alguns setores do mercado farmacêutico como o de produtos de uso nasal e oftálmico, a substituição de embalagens convencionais que obrigam o uso de conservantes por embalagens com tecnologia inovadora que garantem a esterilidade do produto sem o uso de conservantes constituiu um importante avanço na última década e, hoje, estes produtos representam uma importante e crescente fatia do mercado europeu.

Os grandes incentivos para a introdução e crescimento desta tecnologia forma a comprovação científica da eficácia destes sistemas na preservação da esterilidade da formulação<sup>88, 89</sup> e a validação do conceito envolvido na utilização de produtos isentos de conservantes, por parte da classe médica e do consumidor, mais conscientes da necessidade de se evitar o contato com agentes que alterem o equilíbrio natural do organismo.

À medida que surgem embalagens seguras microbiologicamente e compatíveis com distintas formulações, outros segmentos de mercado como os medicamentos de uso tópico e o mercado cosmético se beneficiam grandemente desta evolução, surgindo um novo conceito de produtos, conhecidos como os produtos SOFT.

### Abreviações utilizadas

IL	interleucina
INF	interferon
TNF	fator de tumoração e necrose
TGF	fator de crescimento de tumor
Ig	imunoglobulina
ANVISA	Agência Nacional De Vigilância Sanitária
COLIPA	The European Cosmetic, Toiletry and Perfumrey Association
CIR	Cosmetic Ingredient Review
BAC	cloreto de benzalcônio
DBDCB	dibromodicianobutane
CMI	clorometilisotiazolidinona
MI	metilisotiazolidinona
BHT	hidroxitolueno butilado

---

## Referências

- 1 BOURKE, J.; COULSON, I.; ENGLISH, J. Guidelines for care of **Contact Dermatitis**. **British Journal of Dermatology** v. 145, p. 877-885, 2001.
- 2 MEYER, J.D. et al. Occupational **Contact Dermatitis** in the UK: a surveillance report from EPIDERM and OPRA. **Occupational Medicine** v.50, p. 265-273, 2000.
- 3 SCHNUCH, A. et al. Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. **British Journal of Dermatology** , v.138, p.467-476, 1998.
- 4 PALACIOS, A.S. et al. Prevalencia de sensibilizaciones a cosméticos en profesionales de la estética. **Allergologia et immunopathologia**, v. 23, p.148-152, 1995.
- 5 GUERRA, L. et al. **Contact Dermatitis** in hairdressers: the Italian experience. **Contact Dermatitis**, v.26, p. 101-107, 1992.
- 6 LEINO, T. **Epidemiology of skin and respiratory diseases among hairdressers**. 2001. Dissertação Acadêmica, University of Helsinki, Helsinki.
- 7 BAUER, A.; GEIER, J.; ELSNER, P. Allergic **Contact Dermatitis** in patients with anogenital complaints. **The Journal of Reproductive medicine** , v.45, p. 649-654, 2000.
- 8 GROOT, A.C. Vesicular dermatitis of the hands secondary to perianal allergic **Contact Dermatitis** caused by preservatives in moistened toilet tissues. **Contact Dermatitis**, v.36, p. 173-174, 1997.
- 9 BOURKE, J.; COULSON, I.; ENGLISH, J. Guidelines for care of **Contact Dermatitis**. **British Journal of Dermatology** v. 145, p. 877-885, 2001.
- 10 GROOT, A.C. Sensitizing substances. In: LÓDEN, M.; MAIBACH, H.I. (org) **Dry skin and moisturizers: chemistry and function**. New York: CRC Press, 2000. p. 403-411.
- 11 BOUR, H.; KRASTEVA, M.; NICOLAS, J-F. Allergic **Contact Dermatitis**. In: J.D.BOS (org.). **Skin Imune System – Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology**. 2nd ed. New York: CRC Press, 1997. p. 509 –522.
- 12 GROOT, A.C. et al. The allergens in cosmetics. **Archives in Dermatology**, v.124, p.1525-1529, 1988.
- 13 ADAMS, R.M.; MAIBACH, H.I. A five-year study of cosmetic reactions. **Journal of American Academy of Dermatology**. v.13, p. 1062-1069, 1985.
- 14 HELD, E. et al. Contact allergy to cosmetics: testing with patient's own products. **Contact Dermatitis**, v.40, p. 310-315, 1999.
- 15 BERNE, B. et al. Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. **Contact Dermatitis**, v.34, p. 359-362, 1996.
- 16 BAUER, A.; GEIER, J.; ELSNER, P. Allergic **Contact Dermatitis** in patients with anogenital complaints. **The Journal of Reproductive medicine** , v.45, p. 649-654, 2000.
- 17 CHEW, A.L. ; MAIBACH, H.I. Sensitive skin. In: LÓDEN, M.; MAIBACH, H.I. (org). **Dry skin and moisturizers: chemistry and function**. New York: CRC Press, 2000. p. 429-440
- 18 DOWNING, D.T.; STEWART, M.E. Epidermal composition. In: LÓDEN, M. E MAIBACH, H.I. (org.). **Dry skin and moisturizers: chemistry and function**. New York: CRC Press, 2000. p. 13-26.
- 19 J.D.BOS (org.). **Skin Imune System – Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology**. 2nd ed. New York: CRC Press, 1997. 719 p.
- 20 AGACHE, P. **Physiologie de la peau et explorations fonctionnelles cutanées**. Condé-sur-Noireau : Éditions Médicales Internationales, 2000. 706 p.
- 21 ASADULLAH, K; STERRY, W.; VOLK, H-D.; Analysis of cytokine expression in dermatology. **Archives of Dermatology** v.138, p.1189-1196, 2002.
- 22 Wu, L.; Yu, Y.L.; Galiano, R.D. Roth, S. I.; Mustoe, T.A. Macrophage colony-stimulating factor accelerates wound healing and upregulates TGF- $\beta$ 1 mRNA levels through tissue macrophages. **Journal Of Surgical Research** v.72, p. 162-169, 1997.
- 23 MIRASTSCHIKSKI, U.; IMPLOA, U.; KARSDAL, M.A.; SAARIALHO-KERE, U.; AGREN, M.S. Matrix metalloproteinase inhibitor BB-3103 unlike the serine proteinase inhibitor aprotinin abrogates epidermal healing of human skin wounds *ex vivo*. **The Journal of Investigative Dermatology** v. 118, p. 55-64, 2002.
- 24 KIECOLT-GLASER, J.K.; MARUCHA, P.T.; MALARKEY, W.B.; MERCADO, A.M.; GLASER, R. Slowing of wound healing by psychological stress. **The Lancet** v. 346 , p. 1194-1196, 1995.
- 25 LANDMAN, G.; FARMER, E.R.; HOOD, A.F. The inflammatory response . In: E.M. JACKSON E R.GOLDNER (org.). **Irritant Contact Dermatitis**, New York: Marcel Dekker Inc., 1990. p.3-40.
- 26 BOURKE, J.; COULSON, I.; ENGLISH, J. Guidelines for care of **Contact Dermatitis**. **British Journal of Dermatology** v. 145, p. 877-885, 2001.
- 27 WAKEM, P; GASPARI, A.A. Mechanisms of Allergic and Irritant **Contact Dermatitis**. In KYDONIEUS, A.F.; WILLE, J.J. (org.). **Biochemical modulations of skin reactions: Transdermals, topics, cosmetics**. Boca Raton: CRC Press LLC, 2000. p. 45-106.
- 28 WILLIS, C.M. et al. Sensitive skin: an epidemiologic study. **British Journal of Dermatology** , v.145, p.258-263, 2001.
- 29 COVERLY, J. et al. Susceptibility to skin stinging, non-immunologic contact urticaria and acute skin irritation; is there a relationship? **Contact Dermatitis**, v.399, p. 90-95, 1998.
- 30 ALANKO, K.; HANNUKSELA, M. Mechanisms of drug reactions. In : KAUPPINEN, K. et al. (org.) **Skin reactions to drugs**. Boca Raton: CRC Press LLC, 1998. p. 17-24.

- 31 MOLERO, I.M. Diagnóstico in vivo de la dermatitis atópica. In: LEJERAZU, D.M. (moderador). Sesiones Plenarias - Avances en dermatitis atópica. **Alergología e Inmunología Clínica**, v. 15, n.extr. 2, p.26-33, 2000.
- 32 HARRIS, M.I.N.C. Hipoalergênicos: mito ou realidade? **Revista Reacine**, v.61, p.12-16, 2001.
- 33 MOORE, D.E. Drug-Induced Cutaneous photosensitivity: Incidence, mechanism, Prevention and management. **Drug Safety** v. 25, p. 345-372, 2002.
- 34 HALLIWELL, B; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free radicals in biology and medicine**. 3rd ed. London: Oxford Press, 1999. 936 p.
- 35 IVERSEN, L.; KRAGBALLE, K. Eicosanoids in inflammatory and immunological skin disorders. In: J.D.BOS (org.). **Skin Immune System – Cutaneous Immunology and Clinical Immunodermatology**. 2nd ed. New York: CRC Press, 1997. p. 227-237.
- 36 ECHARREM, T.R. Heterogeneidad inmunológica, bioquímica y genética en la dermatitis atópica del adulto. In: LEJERAZU, D.M. (moderador). Sesiones Plenarias - Avances en dermatitis atópica. **Alergología e Inmunología Clínica**, v. 15, n.extr. 2, p.22-26, 2000.
- 37 Escoda, M. et al. Dermatitis Atópica. **Canarias Pediátrica** v. 24, p. 77-85, 2000.
- 38 SANZ, M.L. Immunopatología en dermatitis atópica. In: LEJERAZU, D.M. (moderador). Sesiones Plenarias - Avances en dermatitis atópica. **Alergología e Inmunología Clínica**, v. 15, n.extr. 2, p.17-22, 2000.
- 39 OHYA, Y. ET AL. Psychosocial factors and adherence to treatment advice in childhood atopic dermatitis. **Journal of Investigative Dermatology** v.117, p. 852-857, 2001.
- 40 USP PHARMACOPEA XXV. <1111> Microbiological attributes of nonsterile pharmaceutical products.
- 41 SCHWARB, F.P et al. Microbiological quality of topical drug formulations: efficacy of antimicrobial preservation against *Paecilomyces lilacinus*. **Dermatology**, v.203, p. 248-255, 2001.
- 42 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA: ANVISA RESOLUÇÃO 481, de 23/09/99.
- 43 Para relações de composição e especificações técnicas das misturas, consultar a bibliografia técnica de fornecedores como: a) Biochema Schawaben - Disponível em <<http://www.biochema.de>>. Acesso em 21/12/2002; b) Schülke & Mayr Disponível em <<http://www.preservation.schuelke-mayr>>. Acesso em 22/12/2002.
- 44 GROOT, A.C.; WEYLAND, J.W. Kathon CG: A review. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 18, p. 350-358, 1988.
- 45 RASTOGI, S.C. Analytical control of preservative labelling on skin creams. **Contact Dermatitis**, v.43, p. 339-343, 2000.
- 46 ZISSU, D. The sensitizing potential of various biocides in the guinea pig maximization test. **Contact Dermatitis**, v. 46, p. 224-227, 2002.
- 47 GRUVBERGER, B. Methylisothiazolinones – Diagnosis and prevention of allergic **Contact Dermatitis**. **Acta Dermatovenereologica**, suppl. 200, p. 42, 1997.
- 48 European Commission – Enterprise Directorate General Pharmaceuticals and Cosmetics. Council Directive 76/768/EEC – Anexo VI. In: **CosmetLex** –The rules governing cosmetic products in European Union. vol. 1 – Cosmetic legislation, p. 62-68, 1999.
- 49 U. S. Food and Drug Administration - Center for Food Safety and Applied Nutrition -Office of Cosmetics and Colors Fact Sheet . Prohibited Ingredients and Related Safety Issues, 30 de Março de 2000. Disponível em <<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/cos-210.html>>. Acesso em 28/12/2002.
- 50 Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Listas de ação conservantes permitidas: Resolução RDC 79 de 2000, atualizada pela Resolução RDC 162 de 2001.
- 51 Press Room – Oxford Hair Foundation. Expert panel agree value of preservatives in cosmetics. disponível em <<http://www.oxfordhairfoundation.org/news/pressroomstory/90.htm>>. Acesso em 22/12/2002.
- 52 PRADITSUWAN, P.; TAYLOR, J.S.; ROENIGK JR., H.H. Allergy to unna boots in four patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**,v.33, p. 906-908, 1995.
- 53 DOWNARD, C.D.; ROBERTS II, J.; MORROW, J.D. Topical benzoic acid induces the increased biosynthesis of prostaglandin D2 in human skin in vivo. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.57, p. 441-445, 1995.
- 54 WIBBERTMANN, A. et al. Benzoic Acid and sodium benzoate. **Concise International Chemical Assessment Document WHO**,v.26, 2000. 48p.
- 55 MORROW, J.D. ET AL. Release of markedly increased quantities of prostaglandin PGD2 from skin in vivo humans following the application of sorbic acid. **Archives in Dermatology**, v.130, p.1408-1412, 1994.
- 56 SONI, M.G. et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. **Food and Chemical Toxicology**, v.40, p.1335-1337, 2002.
- 57 MENEÉ, T.; HJORTH, N. Routine patch testing with paraben esters. **Contact Dermatitis** v.19, p. 189-191, 1988.
- 58 VILAPLANA, J.; ROMAGUERA, C. Contact Dermatitis from parabens used as preservatives in eyedrops. **Contact Dermatitis**, v.43, p. 248, 2000.
- 59 TRUE Test. 8 – paraben mix - **Important patient information**. Disponível em <<http://www.truestest.com/templates/8.htm>>. Acesso em 22/12/2002
- 60 TRUE Test. 8 – paraben mix - **Important patient information**. Disponível em <



- <http://www.truetest.com/templates/8.htm> >. Acesso em 22/12/2002.
- 61 LITEPLO, R.G. et al. Formaldehyde. Concise **International chemical assessment document – WHO**, v.40, 2002. 75 p.
- 62 ANDO, M.et al. Allergic contact dermatitis from imidazolidinyl urea in an ultrasonic gel. **Contact Dermatitis**, v. 42, p. 109, 2000.
- 63 TRUE Test. 21 – formaldehyde - **Important patient information**. Disponível em :< <http://www.truetest.com/templates/21.htm>>. Acesso em 22/12/2002.
- 64 PERRET, C.M.; HAPPLE, R. Contact sensitivity to diazolidinyl uera (Germal II). **Archives of Dermatological Research** , v.281, p.57-59, 1989.
- 65 AALTO-KORTE, K. Simultaneous allergic reactions to quaternium-15 and methenamine. **Contact Dermatitis**, v. 42, p. 365, 2000.
- 66 TRUE Test. 18 – quaternium-15 - **Important patient information**. Disponível em :< <http://www.truetest.com/templates/18.htm>>. Acesso em 22/12/2002
- 67 BOFFA, M.J.; BECK, M.H. Allergic contact dermatitis from quaternium 15 in Oilatum cream. **Contact Dermatitis**, v. 35, p. 45-63, 1996.
- 68 HASSON, A.; GUIMARAES, D; CONDÉ-SALAZAR, L. Patch test sensitivity to the preservative Kathon CG in Spain. **Contact Dermatitis**, v.22, p. 257-261, 1990.
- 69 TRUE Test. 17 Cl + me - isothiazolone - **Important patient information**. Disponível em :< <http://www.truetest.com/templates/17.htm>>. Acesso em 22/12/2002.
- 70 Isothiazolinones. In: SWEETMAN, S.C.; PHARMACEUTICAL PRESS, **MARTINDALLE – The complete drug reference**. 33a. ed, 2002.
- 71 NG, C.K.; TAY, P. Two case reports of delayed skin burns from methylisothiazolines used in water treatment. **Singapore Medical Journal**,v.37, p. 577-578, 1996.
- 72 KATHON CG AND KATHON CG II – PRESERVATIVES FOR PERSONAL CARE PRODUCTS. Produzido por Rohm and Haas. Disponível em : < [http://www.rohmhaas.com/rhcis/arkets\\_and\\_products/personalcarekathon.thml](http://www.rohmhaas.com/rhcis/arkets_and_products/personalcarekathon.thml)>. Acesso em 22/12/2002.
- 73 FROSH, P.J. et al. Chromethylisothiazolone/methylisothiazolone (CMI/MI) use test with shampoo on patch-test-positive subjects. **Contact Dermatitis**, v. 32, p. 210-217, 1995.
- 74 REINHARD, E. et al. Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. **Contact Dermatitis**, v.45, p. 257-264, 2001.
- 75 WARBRICK, E.V. et al. Influence of application vehicle on skin sensitization to methylchloroisothiazolinone / methylisothiazolinone : an analysis using the local lymph node assay. **Contact Dermatitis**, v.41, p. 325-329, 1999.
- 76 SERRA-BALDRICH, E. El conservante Euxyl K 400 en Cosmética Dermatológica. **Actualidad Dermatológica** , p. 737-739. Disponível em : < [http://www.actualidaddermatol.com/formato\\_pdf.htm](http://www.actualidaddermatol.com/formato_pdf.htm) >. Acesso em 28/12/2002.
- 77 EPA – Case 2780 – **Reregistration eligibility decision** – Dibromodicianobutane, 1996.
- 78 VIGAN, M. ET AL. Un nouvel allergène: le dibromodicianobutane. **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**, v.123, p. 322-324, 1996.
- 79 HEINEMANN, C.; SINAIKO, R.; MAIBACH, H. Immunological contact urticaria and anaphylaxis to chlorhexidine: overview. **Exogenous Dermatology**, v.1, p.186-194, 2002.
- 80 BIAM . Disponível em < <http://www.biam2.org/www/Sub860.html#SubCl>>. Acesso em 11/01/2003.
- 81 CTFA. **The Cosmetic Ingredient Review**. Washington, 2001, p.25-26.
- 82 GRAF, P. Adverse effect of Benzlkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. **Clinical Therapeutics**, v.21, p.1749-1755 , 1999.
- 83 RIEGER, M.M. The skin irritation potential of quaternaries. **Journal of Society of Cosmetic Chemists** , v.48, p.307-317, 1997.
- 84 GEFFKEN, C. Considering Preservation : Adding a standard cocktail of approved preservatives to products won't assure prolonged shelf life and consumer safety. **Global cosmetic industry**, Nov, 2001. Disponível em :< [http://www.findarticles.com/cf\\_0/m0HLW/6\\_169/81529151/print.jhtml](http://www.findarticles.com/cf_0/m0HLW/6_169/81529151/print.jhtml)>. Acesso em 29/12/2001.
- 85 RODFORD, R. Safety evaluation of preservatives. **International Journal of Cosmetic Science**, v.19, p.281-290, 2001.
- 86 CTAC. Parecer Técnico 05/01 de 28/09/2001. Disponível em : < [www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer\\_hy\\_po.htm](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/informa/parecer_hy_po.htm). Acessado em 24/01/2003
- 87 DOUTHWAITE, K. Preservatives: Friend or Foe? -- The use of preservatives in cosmetic products is a "sensitive" issue. **Global Cosmetic Industry** , March, 2000. Disponível em :< [http://www.findarticles.com/cf\\_0/m0HLW/3\\_166/60520588/print.jhtml](http://www.findarticles.com/cf_0/m0HLW/3_166/60520588/print.jhtml)>. Acesso em 29/12/2002.
- 88 BAGEL, S; WIEDEMANN,B. Nasensprays ohne Konservierungsmittel. **Deutsche Apotheker Zeitung**, v.139, p.48-51, 1999.
- 89 TEPING,C.; WIERDEMANN,B. Das COMOD® - System – Ein konservierungsmittelfreies Mehrdosenbehältnisfür Augentropfen. **Klin Monatsbl Augenheilkd** , v. 205, p.210-217, 1994.