

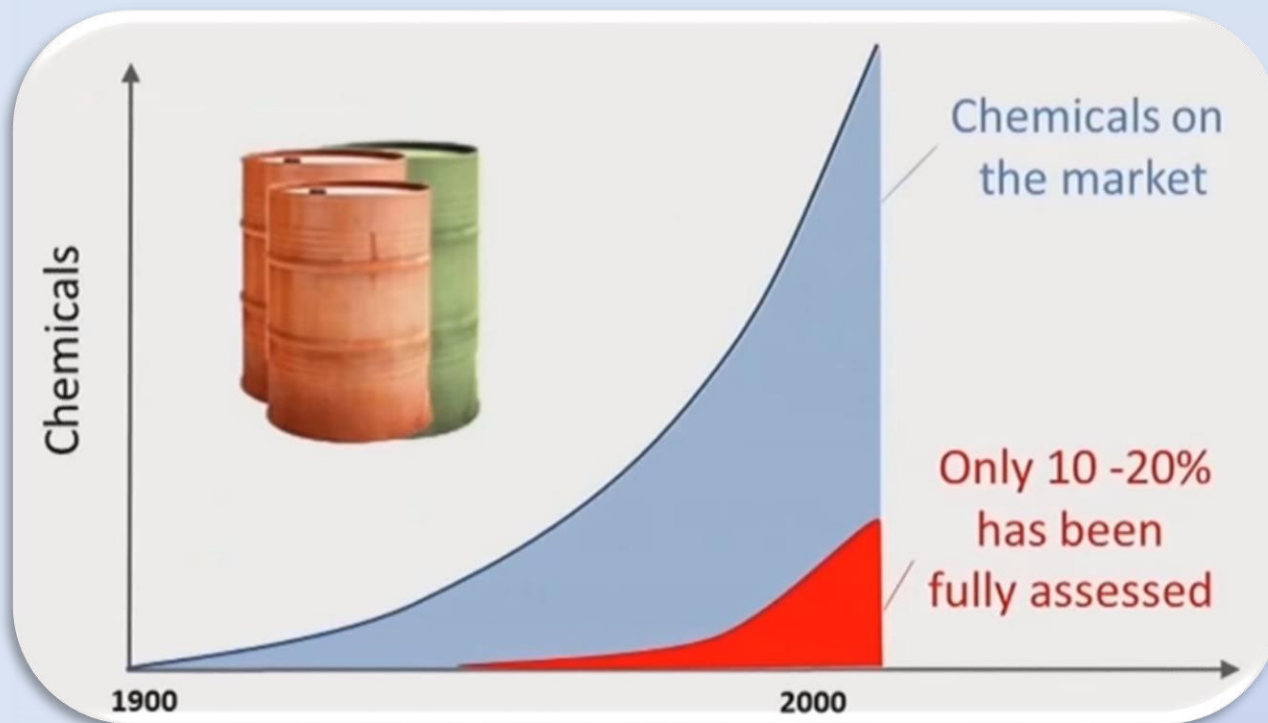
Segurança e Toxicidade de Produtos Repelentes de Insetos

Dra Maria Inês Harris
Instituto Harris





OECD, 2016





5000 animals / chemical



Test duration
30 – 720 days



Costs
€2,000 - €2,000.000

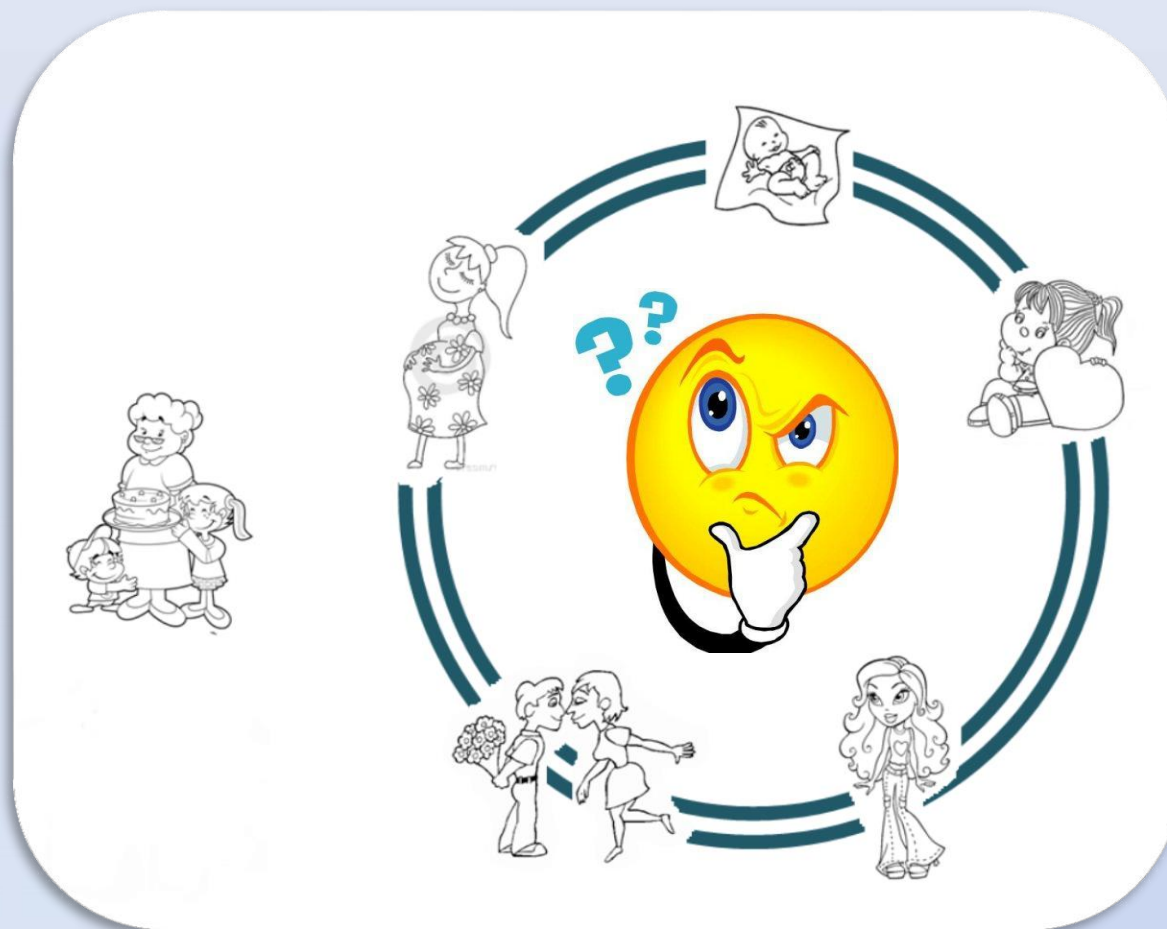


Avian reproduction study (OECD TG 206)
Animals: > 200
Test duration: > 30 weeks
Cost: > \$250,000

SEGURANÇA

Uma fronteira importante





II Seminário sobre Repelentes
06 de abril de 2017

Conselho Regional de Química – IV Região
Comissão de Cosméticos



Desfechos

- **Toxicidade aguda**
 - Irritabilidade ocular
 - Irritabilidade/corrosividade cutânea
 - Toxicidade aguda inalatória
 - Toxicidade oral aguda
- **Toxicidade Sistêmica**
 - ADME
- **Toxicologia: Mutagenese**
 - Citogeneticidade *in vitro* em células de mamíferos ou estudo de micronúcleos
 - Mutação genica *in vitro* em bactéria
 - Mutagenicidade *in vivo*
- **Toxicidade crônica**
 - Doses repetidas
 - Fototoxicidade
 - Sensibilização cutânea
 - Carcinogenicidade
 - Reprotoxicidade



Correlação entre modelos

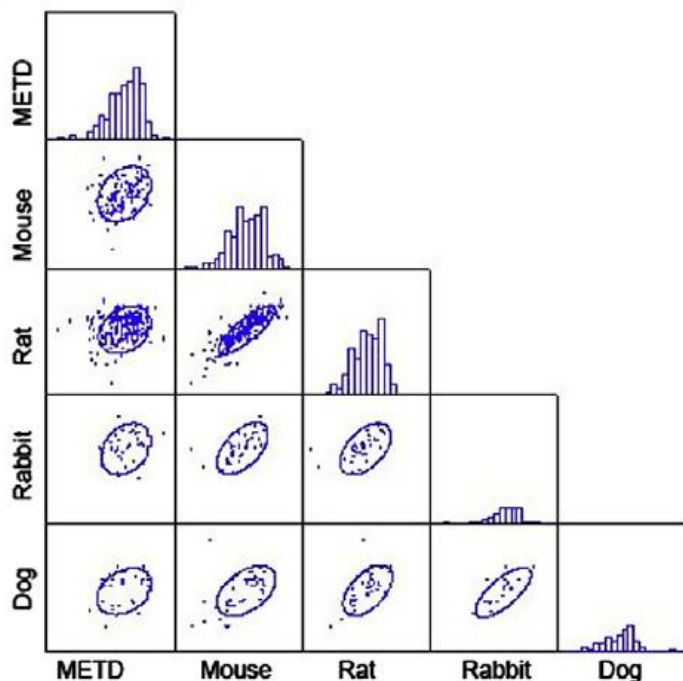


Fig. 1. Scatter plot matrix of METD and LD₅₀ values of mouse, rat, rabbit and dog. The distribution of the log-transformed values is shown in the histograms. The scatter plot contains the sample ellipse (ellipse centered on the sample means of the x and y; length of the axes determined by the sample standard deviation of x and y; the orientation is defined by the covariance of x and y). All values are log-transformed and in same units (mg/kg).

Table 3

Matrix of Pearson correlation factors between METD and the LD₅₀-values of mouse, rat, rabbit and dog. All calculations were performed with log-transformed data of the same units (mg/kg).

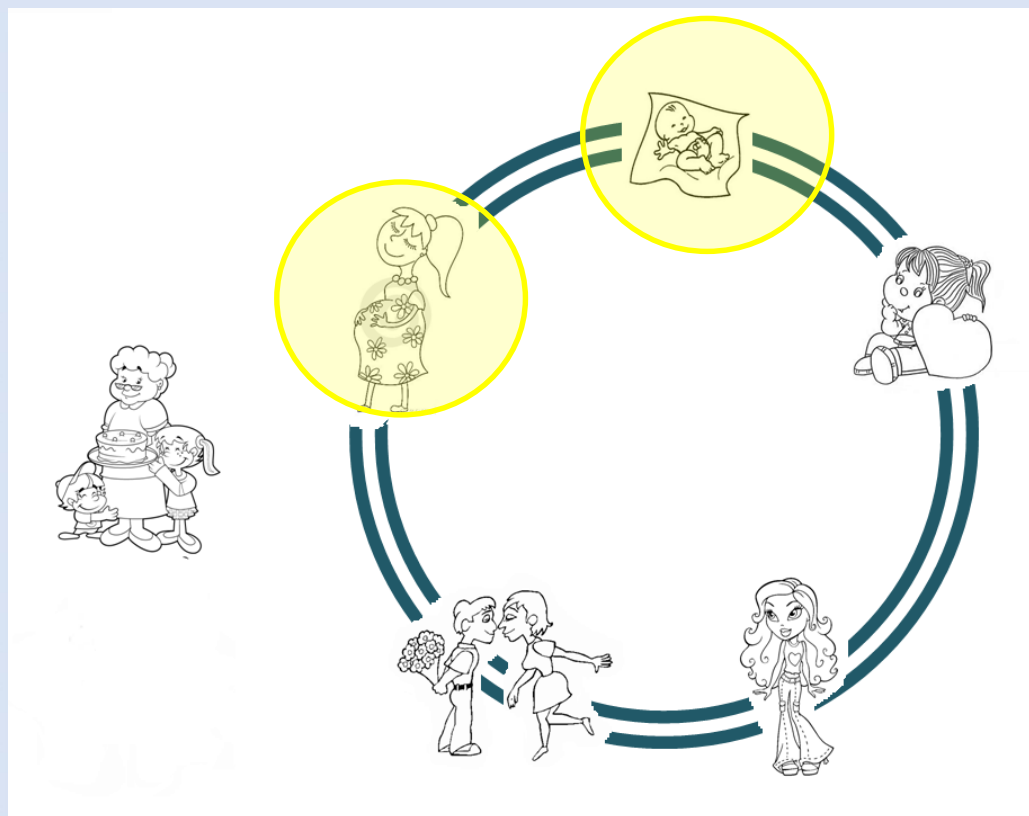
	Human log METD	Mouse log LD ₅₀	Rat log LD ₅₀	Rabbit log LD ₅₀	Dog log LD ₅₀
Human log METD	1.000	.	.	.	.
Mouse log LD ₅₀	0.312	1.000	.	.	.
Rat log LD ₅₀	0.287	0.838	1.000	.	.
Rabbit log LD ₅₀	0.305	0.545	0.502	1.000	.
Dog log LD ₅₀	0.323	0.472	0.538	0.734	1.000

Regulatory Toxicology and Pharmacology
62: 412–418, 2012.

Estudos em animais x reprodução



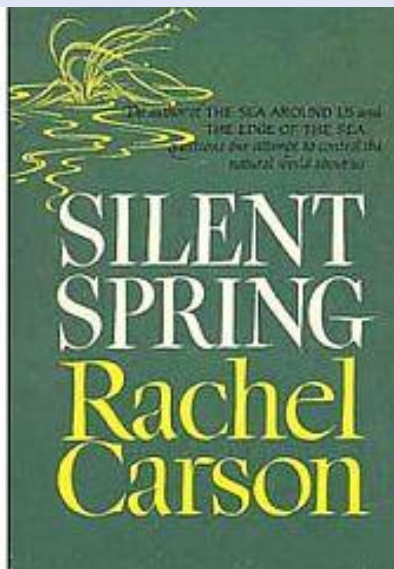
- 11º Congresso da Sociedade Europeia for Reproductive Immunology (Budapeste, Hungria, 2015)
- Placentação humana é **ÚNICA**
- Estudos em animais: supervalorizados
- Melhores resultados:
 - métodos alternativos *in vitro* com células e tecidos humanos + estudos clínicos
- Schmidt, A. et al. Journal of Reproductive Immunology 108: 65-71, 2015.



II Seminário sobre Repelentes
06 de abril de 2017

Conselho Regional de Química – IV Região
Comissão de Cosméticos





II Seminário sobre Repelentes
06 de abril de 2017

Conselho Regional de Química – IV Região
Rachel Carson. Silent Spring. Houghton Mifflin, 1962.
Comissão de Cosméticos



Gestantes

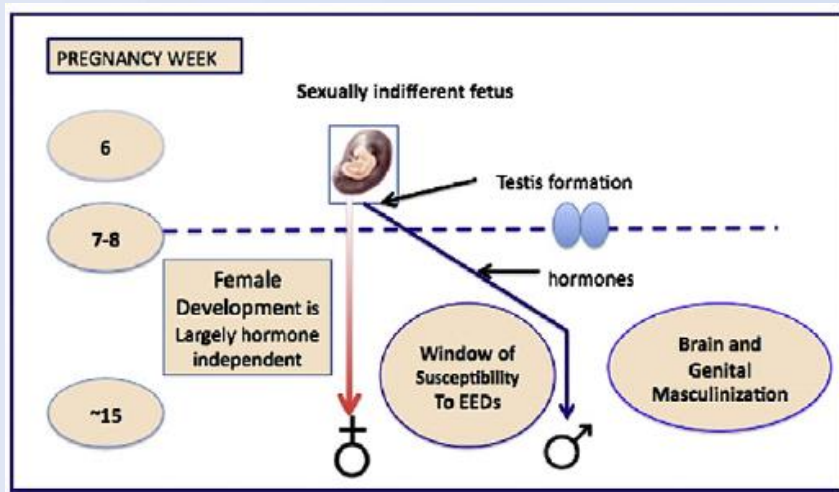
- Taxa de respiração aumenta cerca de 30%
 - Volume líquido de ar aumenta 50%
 - Maior absorção de compostos pelas vias aéreas



Reprotoxicidade



Testicular Dysgenesis Syndrome (TDS)



Weiss. Journal of the Neurological Sciences
305 : 11–21, 2011.

- Conjunto de ameaças à saúde reprodutiva masculina
 - Anomalias no desenvolvimento das gonadas
 - Hypospadia
 - Alterações de comportamento
 - Câncer de próstata
 - Infertilidade masculina na vida adulta
 - espermatozóides mal formados e em pequeno número
 - Pode ser transmitida para próximas gerações
 - Diminuição da memória na velhice
- Provocada por Disruptores Endócrinos

Estudos populacionais

- Hipospadias
 - 1970: Aprox. 20 /10.000 nascimentos
 - 1995: aprox. 40 / 10.000
- Cancer testicular
 - 1973: aprox. 3/10.000
 - 2000: acima de 5/10.000
- Contagem de esperma (Europa)
 - 1950: > 150 milhões/mL
 - 1990: 50 milhões/mL



Fatores de risco associados: Efeito cocktail

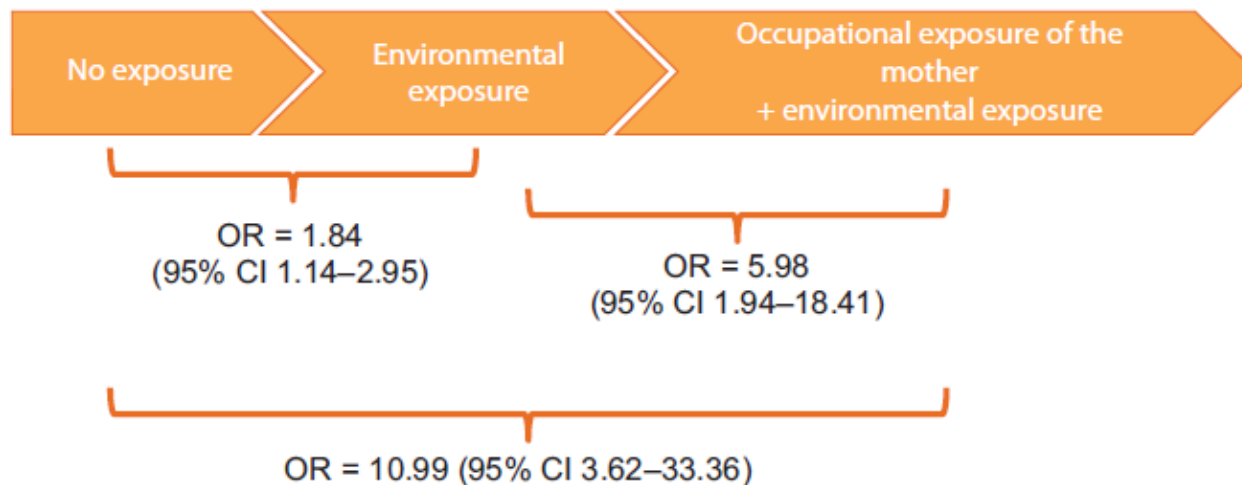
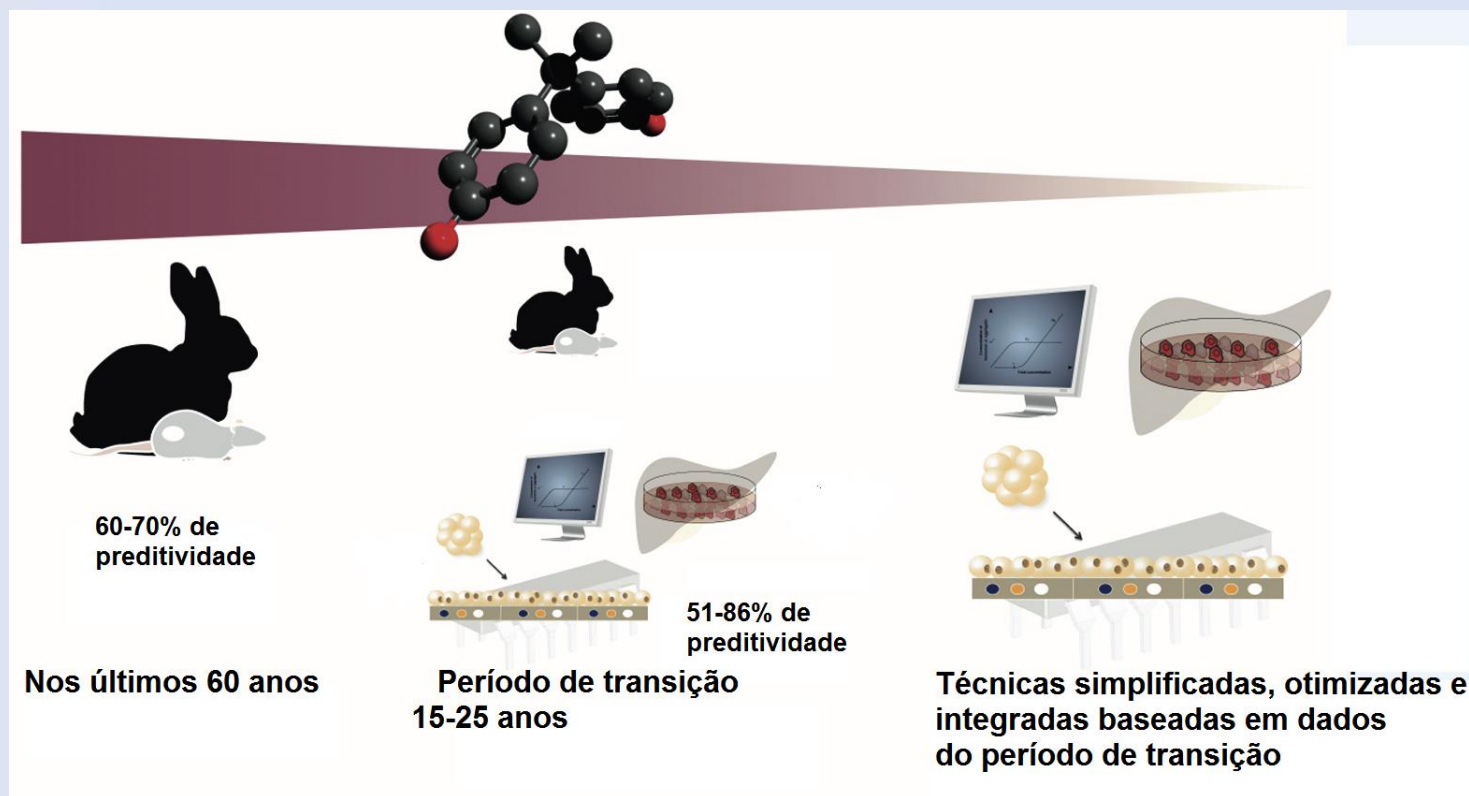


Fig. 2 – Effect of cumulative exposures according to multivariate analysis. OR = odds ratio; CI = confidence interval.

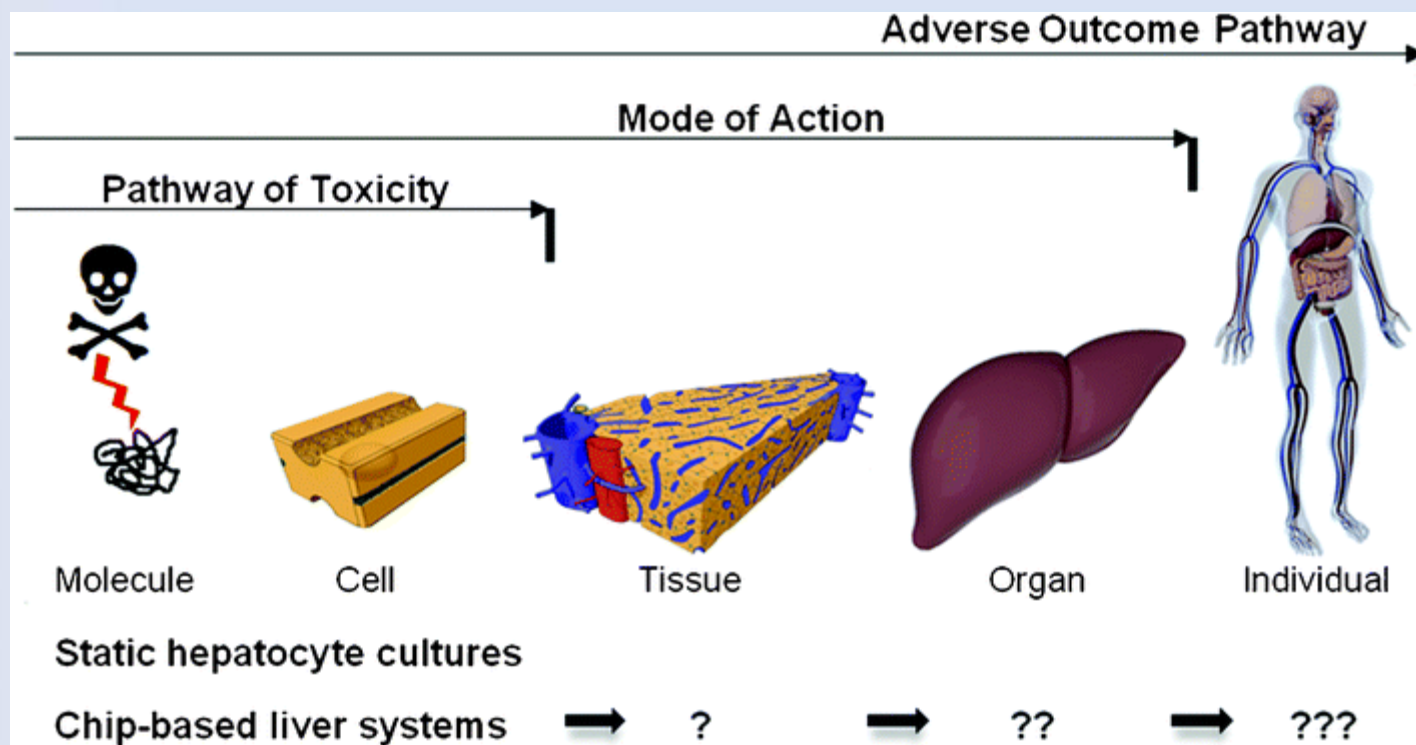
A baixas concentrações podem haver efeitos mais significativos que a altas concentrações.
A exposição a pool de substâncias a baixas concentrações pode ser mais perigosa que a uma única a alta

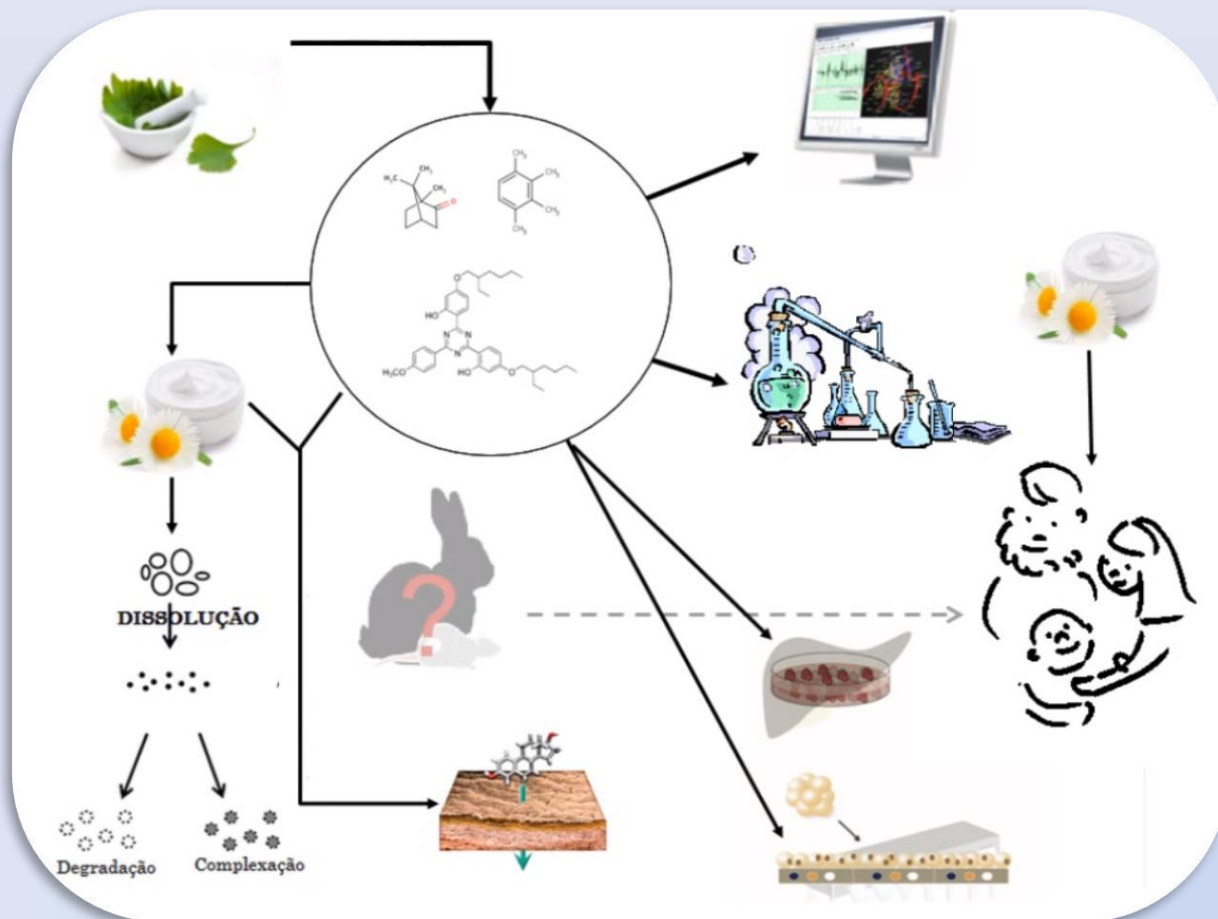
Kalfan et al. EUROPEAN UROLOGY 68 :1023 – 1030, 2015.

Evolução



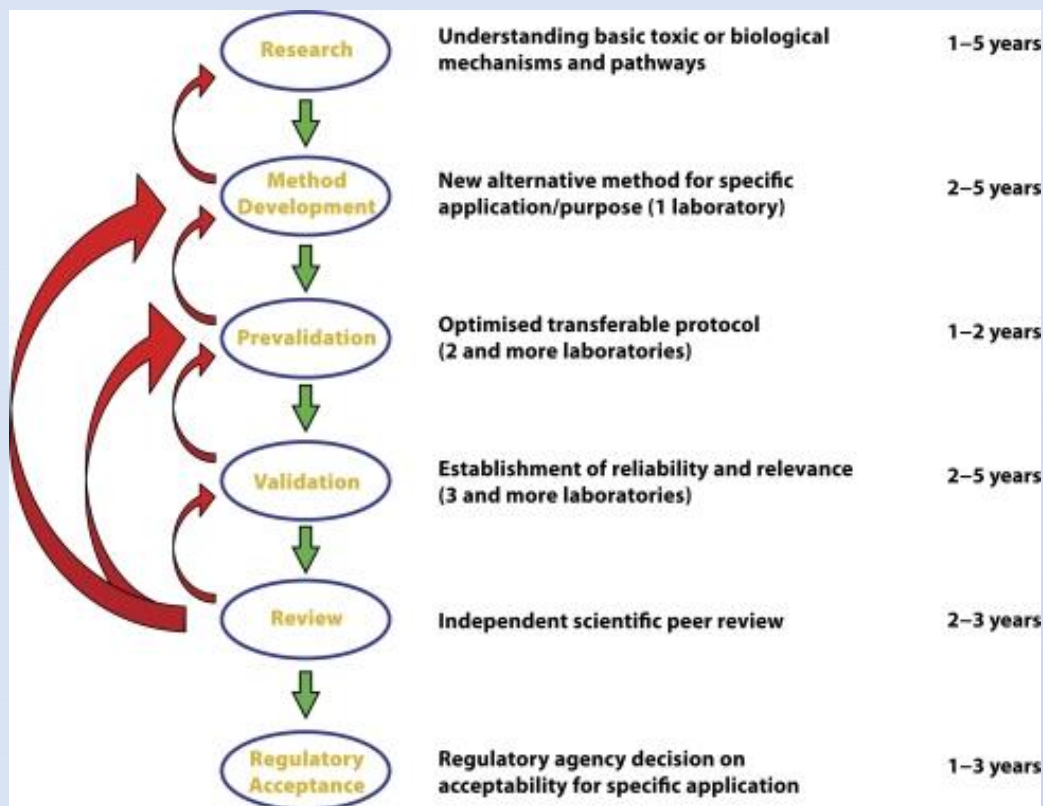
Tralau et al. Environ Health Perspect 120:1489–1494 (2012).





Harris, MI. "IN INTELLECTUS" (Disponível em <https://youtu.be/htgwSPWoOmo>)

Validação & Aceitação



Interdiscip Toxicol.4(3): 107–113, 2011.

Válidos x Validados

- **Métodos alternativos válidos:** são técnicas que não necessariamente tenham passado pelo processo completo de validação, mas para as quais existe quantidade de dados suficientes provando sua relevância e confiabilidade
- **Métodos alternativos validados:** são os métodos para os quais a relevância e confiabilidade estão estabelecidas para um propósito particular de acordo com critérios determinados por órgãos oficiais
- Rogiers V. and Pauwels M. (Eds.). Current Problems in Dermatology Vol.36: Safety Assessment of Cosmetics in Europe. S. Karger, Basel, Switzerland, 2008. ISBN 978-3- 8055-8655-9

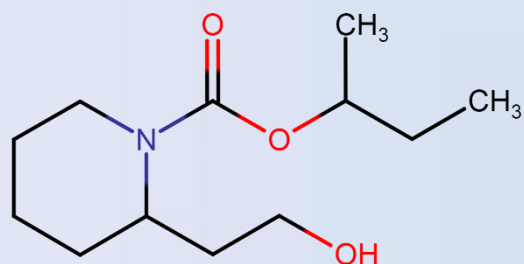


Métodos substitutivos com aceitação regulatória internacional

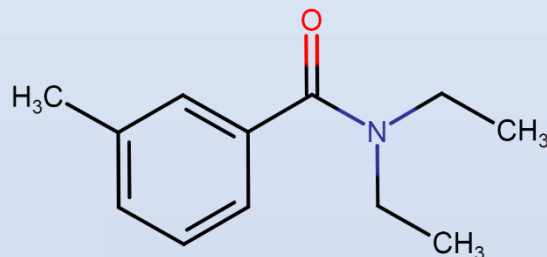
- **Toxicidade aguda**
 - Irritabilidade ocular
 - Irritabilidade/corrosividade cutânea
 - Toxicidade aguda inalatória
 - Toxicidade oral aguda
- **Toxicidade Sistêmica**
 - ADME
- **Toxicologia: Mutagenese**
 - Citogeneticidade in vitro em células de mamíferos ou estudo de micronúcleos
 - Mutação genica in vitro em bactéria
 - Mutagenicidade in vivo
- **Toxicidade crônica**
 - Doses repetidas
 - Fototoxicidade
 - Sensibilização cutânea
 - Carcinogenicidade
 - Reprotoxicidade (disruptores endócrinos)



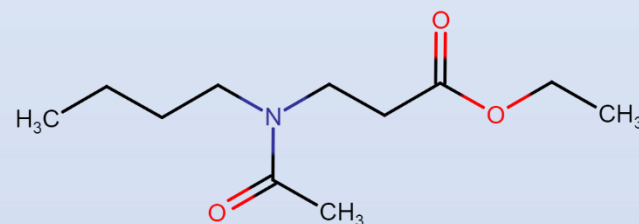
Principais ativos



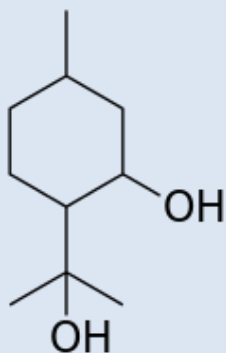
Icaridina



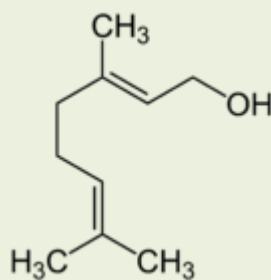
DEET



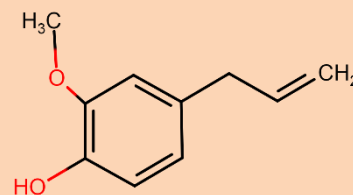
IR3535



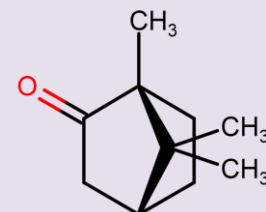
Citriodiol®
(60% p-menthane-3,8-diol)



Geraniol
(23% OE Citronela)



Eugenol
(15% no OE cravo)



Cânfora

Produtos naturais: OE Citronela

- **Cymbopogum winterianus**
 - Citronelal
 - Geraniol (18-23%)
 - Alergênico fraco
 - IARC não listado
 - Citronelol
 - Beta-elemene
 - Germacrene D
 - Elemol
 - Germacren-5-ol
 - Limoneno (1,5-10%)
 - Alergênico fraco
 - IARC não listado
- IFRA: SAF = 300
- Limonene (1,5-10%)
 - LLNA EC3 = 69%
- Geraniol (18-23%)
 - LLNA EC3 = 22,4%
 - AEL = 18,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
 - **Máximo do OE: 1,8% no produto final**

Produtos naturais: OE Cravo

- Syzygium aromaticum
 - Eugenol (72-90%)
 - Alergênico fraco
 - IARC 3
 - Acetil eugenol
 - Beta-cariofileno
 - vanilina
- IFRA: SAF = 300
- Eugenol (72-90%)
 - LLNA EC3 = 10%
 - AEL = 8,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
 - **Máximo do OE: 0.2% no produto final**



g1.globo.com/sp/santos-regiao/noticia/2015/03/aprenda-fazer-um-repelente-caseiro-para-se-prevenir-contr...

Bookmarks Bases e Toxicol FDA compatibilidade mate Prefeitura da Cidade Reg Affairs Arte e Desi

globo.com | g1 | globoesporte | gshow | famosos & etc | videos

MENU G1 SANTOS E REGIÃO TV TRIBUNA

25/03/2015 12h23 - Atualizado em 25/03/2015 12h23

Aprenda a fazer um repelente caseiro para se prevenir contra a dengue

Álcool, cravo da índia e óleo de amêndoas são utilizados na 'fórmula'. Especialistas garantem que produto pode ajudar a afastar o mosquito.

Do G1 Santos

FACEBOOK Twitter g+ Pinterest

Com os constantes casos de Dengue que tem atingido o Estado de São Paulo, em especial as cidades da Baixada Santista, alguns médicos recomendam o uso de repelentes contra o mosquito transmissor da doença.

Segundo alguns especialistas, passar o produto no corpo pode ajudar a afastar o mosquito e se prevenir, seja utilizando um produto caseiro ou industrializado. O **G1** traz algumas dicas de como preparar um desses repelentes caseiros.

Receita caseira: produto “Natural e seguro”!!

- **Ingredientes:**

- 500 ml de álcool de cereais
- 10 g de cravo-da-índia
- 100 ml de óleo de amêndoas, mineral ou outro qualquer

- **Modo de preparo:**

Coloque o álcool e o cravo da índia em um frasco escuro com tampa ao abrigo da luz por quatro dias. Mexa esta mistura duas vezes por dia, de manhã e à noite. Coe e junte o óleo corporal, agitando ligeiramente. Coloque o repelente num recipiente spray e aplique na pele diariamente.

- **Modo de uso:**

Pulverize o repelente caseiro em toda a região do corpo exposta ao mosquito, como braços, rosto e pernas, e reaplique o repelente sempre que praticar esporte, suar, ou molhar-se. O tempo de duração do repelente na pele é de quatro horas.

- 10 g de cravo-da-índia
 - 20% = OE → aprox. 2g
 - **Conc aprox. OE no produto = 0,3%**
 - **Max: 0,2%...**

Receita caseira: produto “Natural e seguro”!!

- **Receita de Repelente Caseiro de borrachudo**

- **Ingredientes:**

- 1 Litro de álcool etílico hidratado ou de cereais
- Uma colher de cravo-da-índia
- Duas pedras de cânfora
- 100 ml de creme hidratante sem cheiro – para evitar ressecamento da pele.

- **BIOLOGO**
- **JOSÉ CARLOS DA FONSECA MACIEL**
- www.meioambientesauade.blogspot.com.br

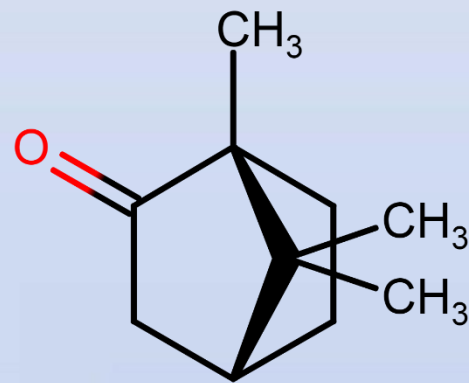
- **Modo de preparo:**

- Em uma garrafa com tampa coloque os cravos e a cânfora em imersão no álcool por no mínimo 7 dias, quanto mais tempo passar melhor, se usar álcool de cereal deixe curtir por no mínimo 15 dias, após isso acrescente o creme hidratante e misture bem, esta pronto para passar na pele, sempre quando for usar agite bem.
- Não se exponha ao sol quando utilizar o produto.



Cânfora

- LD50 (camundongo, oral): 1310 mg/kg
- LD50 (rato, subcutâneo): 70 mg/kg
- LD50 (camundongo, ip): 3000 mg/kg
- Rapidamente absorvida pelas mucosas e trato gastro-intestinal, inalação, aplicação dérmica e instilação nasal.
- Atravessa barreira placentária e é encontrada em leite materno.
- IARC 4: não carcinogênico
- Não alergênico



TOXICIDADE GERAL

- Doses letais em humanos:
 - 4 g em adultos
 - 0.5-1g em crianças
 - 70 mg/kg em lactente
- Há inúmeros casos de intoxicação aguda devido a ingestão de cânfora e até mesmo aplicação em mucosas nasais e na pele.
- Sintomas incluem: convulsão, depressão, apneia, assistolia, irritação gástrica, cólica, náusea, vômito, diarreia, ansiedade, agitação, delírio e coma pós-convulsão.
- Quadros clínicos de toxicidade grave foram reportados com exposição acima de 30 mg/kg.



Exposição do consumidor

- Duas pedras de cânfora
 - Cada pedra: aprox. 3,5g
- Conc. no produto: 0,7%
- Hidratante corporal: aprox. 8g/aplicação, 3 x ao dia
- **SED: 84 mg/dia**
- Inalação a concentração acima de 2 ppm pode irritar as mucosas do nariz e garganta
- Doses letais em humanos:
 - 4 g em adultos
 - 0.5-1g em crianças
 - 70 mg/kg em lactente
- Se considerar dose letal
 - Margem = 3 (crianças)
 - Margem = 24 (adultos)



Receita caseira: produto “Natural e seguro”!!

- **Ingredientes:**

- 150 ml de óleo essencial de citronela
- 300 ml de óleo de amêndoas dermatológico

- **Concentração sugerida: 33%**

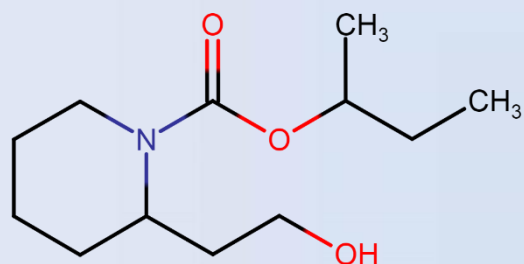
- **Limite por QRA: 1,8%**

- BIOLOGO
- JOSÉ CARLOS DA FONSECA MACIEL
- www.meioambientesauade.blogspot.com.br

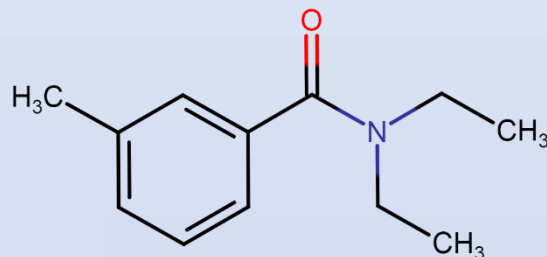
- **Modo de preparo:**

- Reúna todos os ingredientes e misture bem. Por fim, lembre-se de armazenar a mistura em um recipiente escuro e evitar o contato dela com o sol. Você também pode usar outras quantidades, desde que sempre seja mantida a proporção de duas partes de óleo de amêndoas para uma parte de óleo de citronela. As recomendações de aplicação desse repelente são as mesmas do anterior.

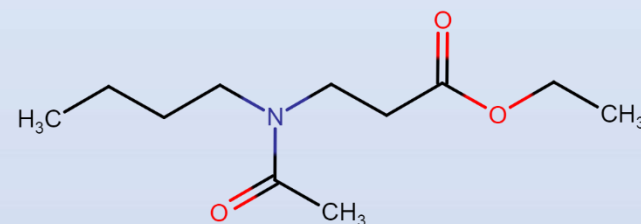
Principais ativos



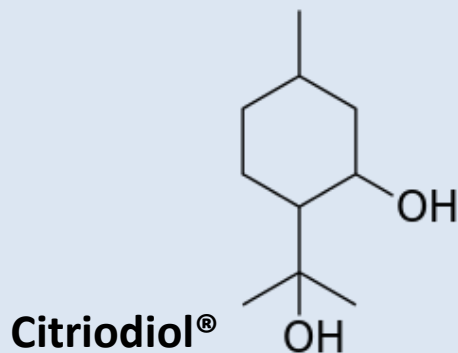
Icaridina



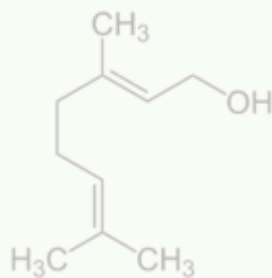
DEET



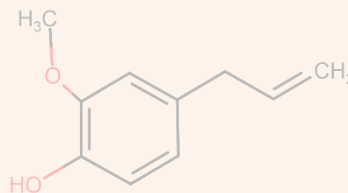
IR3535



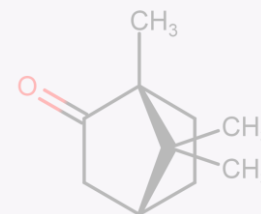
Citriodiol®
(60% p-menthane-3,8-diol)



Geraniol
(23% OE Citronela)



Eugenol
(15% no OE cravo)



Cânfora

Citriodiol

- Eucalyptus citriodora
 - para-menthanediol; oil of lemon eucalyptus
- Toxicidade subcronica
 - LOAEL dermal = 1000 mg/kg/dia
 - NOAEL oral = 1000 mg/kg/dia
- Toxicidade para neuro-desenvolvimento
 - 1 estudo 300 animais filhotes
 - NOAEL 400 mg/kg/dia
- É considerado “seguro” para uso por gestantes, mas não há dados disponíveis
- Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol 70(5):346-7, 2004



Ativos sintéticos

Ativo	Toxicidade aguda	Irritação	Alergia	Mutagenidade/ câncer	Reprotoxicidade	Tox Crônica
Icaridina		 Inalatória			 Estudo bigeracional	 NOAEL 150 mg/kg bw/d (rins/ fígado)
DEET		 Olhos: severo			 NOAEL < 100 mg/kg/dia	 500 mg/kg/dia: fígado alt.
IR3535				 Não mutagênico	 NOAEL 300 mg/kg/dia	

Curiosidades

- Associação com Oxibenzona (Bz-3) altera permeação
- Icaridina: diminui a permeação de ambos
- DEET: aumenta a permeação de ambos
- IR3535: 13,3%
- DEET : 2,3%
- Icaridina: 0,3%
- Pharm Dev Technol 14 (3): 332-40 (2009)
- Toxicology Letters 218: 246– 252 (2013)



Avaliações de MoS

- Leave-on
- 123,2 mg/kg/dia
- 3 vezes ao dia
- Icaridina – 50% (>12anos)
 - $\text{MoS}_{\text{gestante}} = 363$
 - $\text{MoS}_{\text{pop geral}} = 272$
- DEET – 14% (>12anos)
 - $\text{MoS}_{\text{reprod}} < 84$
 - $\text{MoS}_{\text{pop geral}} = 420$
- IR3535 – 30% (> 12 anos)
 - $\text{MoS}_{\text{gestante}} = 21$
 - $\text{MoS}_{\text{pop geral}} = 210$

Essencial...

- PROJETO SEGURO
 - Interação dos diversos componentes na fórmula
 - Promotores de permeação
 - Condições do uso
 - Forma cosmética
 - Spray??



A Biblioteca Essencial.

www.cosmetopeia.com.br
contato@harris.com.br