

# **EFEITOS CUTÂNEOS DA ÁGUA TERMAL DE S. PEDRO DO SUL**

*Marta de Oliveira Ferreira*

*Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Tecnologia Farmacêutica,  
apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto*



2008



*À minha família*

“A verdadeira viagem de descoberta não consiste em procurar novas paisagens, mas em vê-las com outros olhos”.

*Marcel Proust*



## *Agradecimentos*

À Professora Doutora Maria Fernanda Bahia pela orientação da presente dissertação, pela amizade, pela disponibilidade e pelo apoio prestado desde que se manifestou o interesse em estudar dos efeitos cutâneos da água termal de S. Pedro do Sul até à sua subsequente inclusão em produtos dermocosméticos.

Ao Professor Doutor Paulo Costa pela orientação científica, pela cedência de imagens e pelos valiosos contributos de índole estatística que forneceu à realização deste trabalho.

Ao Dr. Victor Leal, Administrador Executivo da Termalitur, E.M. pela visão e iniciativa que levou à concretização deste trabalho e à Dra. Ana Jorge pela colaboração na recolha de amostras de água termal de S. Pedro do Sul.

À Prof. Doutora Maria Helena Amaral pelo auxílio na execução do ensaio de avaliação dos efeitos da água termal de S. Pedro do Sul sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas, efectuado no âmbito da presente dissertação.

À Mestre Isabel Almeida por todos os conhecimentos que partilhou comigo e pela auxílio na montagem da técnica de execução do ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS.

A todos os voluntários que participaram nos ensaios efectuados, sem os quais esta dissertação não teria sido realizada.

A todos os colaboradores do Departamento de Tecnologia Farmacêutica pela disponibilidade e pela amizade com que sempre me acolheram.



## ÍNDICE SISTEMÁTICO

ÍNDICE SISTEMÁTICO .....	I
ÍNDICE DE TABELAS .....	III
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VI
GLOSSÁRIO .....	IX
RESUMO .....	XI
ABSTRACT .....	XIII
<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>2</b>
1.1. AS ÁGUAS TERMAIS NA DERMATOLOGIA E NA COSMÉTICA .....	3
1.1.1. <i>Águas termais</i> .....	3
1.1.1.1. Propriedades físico-químicas .....	5
1.1.1.2. Propriedades terapêuticas.....	8
1.1.1.3. A água termal de S. Pedro do Sul .....	15
1.1.2. <i>Efeitos cutâneos</i> .....	19
1.1.2.1. Efeito anti-irritante e de melhoria da barreira cutânea .....	21
1.1.2.2. Efeito anti-inflamatório.....	24
1.1.2.3. Efeito sobre a circulação sanguínea cutânea .....	25
1.1.2.4. Efeito imunomodulador.....	25
1.1.2.5. Efeito antioxidante.....	29
1.1.2.6. Efeito antipruriginoso.....	29
1.1.2.7. Ação bactericida e antifúngica .....	29
1.1.2.8. Efeito queratoplástico/ queratolítico.....	30
1.1.2.9. Efeitos sensoriais .....	30
1.1.2.10. Efeito hidratante .....	31
1.1.2.11. Efeito sobre o sebo cutâneo .....	32
1.1.2.12. Efeito sobre o pH da pele .....	32
1.1.2.13. Efeito sobre o relevo cutâneo .....	33
1.1.3. <i>Usos</i> .....	34
1.1.3.1. Dermatologia.....	34
1.1.3.2. Cosmética .....	38
1.2. BIOMETRIA CUTÂNEA .....	41
1.2.1. <i>Hidratação cutânea</i> .....	41

1.2.2. Perda transepidérmica de água.....	43
1.2.3. Lípidos cutâneos .....	44
1.2.4. pH cutâneo.....	45
1.2.5. Propriedades mecânicas da pele.....	46
1.2.6. Relevo da pele.....	47
1.2.7. Cor da pele.....	50
1.2.8. Circulação sanguínea cutânea .....	52
<b>2. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>55</b>
2.1. INTRODUÇÃO.....	57
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
2.2.1. Matérias-primas.....	59
2.2.2. Avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea, após uma única aplicação .....	60
2.2.3. Avaliação dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas.....	63
2.2.4. Avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS.....	66
2.2.5. Análise estatística.....	69
2.3. RESULTADOS .....	71
2.3.1. Avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea, após uma única aplicação .....	71
2.3.2. Avaliação dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas.....	80
2.3.3. Avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS.....	100
2.4. DISCUSSÃO .....	107
2.5. CONCLUSÕES.....	117
<b>3. ANEXOS .....</b>	<b>119</b>
<b>4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>129</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1-1 – Quimismo das águas termais existentes em Portugal Continental [8]. ....	6
Tabela 1-2 – Indicações terapêuticas das termas existentes em Portugal Continental [5,8,11]. .....	9
Tabela 1-3 – Composição físico-química detalhada de algumas águas termais portuguesas utilizadas no tratamento de doenças de pele – 1 [2]. .....	12
Tabela 1-4 – Composição físico-química detalhada de algumas águas termais portuguesas utilizadas no tratamento de doenças de pele – 2 [2]. .....	13
Tabela 1-5 – Composição físico-química de águas termais utilizadas em Cosmética [12-15]. .....	14
Tabela 1-6 – Composição físico-química da água termal de S. Pedro do Sul (constantes físico-químicas e substâncias não dissociadas, catiões e aniões) [17]. .....	16
Tabela 1-7 – Composição físico-química da água termal de S. Pedro do Sul (componente vestigiária) [17]. .....	17
Tabela 1-8 – Mecanismos de acção e efeitos cutâneos apresentados por alguns elementos químicos (adaptado de [6]). .....	19
Tabela 1-9 – Principais parâmetros topográficos da superfície cutânea, obtidos através do método SELS [98]. .....	49
Tabela 1-10 – Índices de eritema e melanina (adaptado de [100]). .....	51
Tabela 2-1 – Análise Anova dos valores de hidratação observados antes da aplicação de cada um dos produtos. ....	72
Tabela 2-2 – Resultados de variação da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo (média $\pm$ desvio padrão). .....	74
Tabela 2-3 – Resultados dos testes de <i>t-Student</i> que avaliam a hipótese das $VHP_t$ serem iguais a zero. ....	77
Tabela 2-4 – Análises Anova das variações de hidratação obtidas com os diferentes produtos, a cada tempo. ....	78
Tabela 2-5 – Testes de <i>t-Student</i> emparelhados que comparam os resultados basais, obtidos nos dois antebraços, dos parâmetros biométricos que apresentaram distribuições normais. ....	80
Tabela 2-6 – Testes de Wilcoxon que comparam os resultados basais, obtidos nos dois antebraços, dos parâmetros biométricos que apresentaram distribuições não normais. ....	81

Tabela 2-7 – Diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo (média ± desvio padrão). .....	90
Tabela 2-8 – Testes de <i>t-Student</i> emparelhados que comparam os valores das diferenças dos parâmetros biométricos (que apresentaram uma distribuição normal) obtidas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS com as obtidas com o controlo negativo. ....	94
Tabela 2-9 – Testes de Wilcoxon que comparam os valores das diferenças dos parâmetros biométricos (que apresentaram uma distribuição não normal) obtidas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS com as obtidas com o controlo negativo. ....	94
Tabela 2-10 – Valores de TEWL observados antes (Dia 1) e após (Dia 2) a aplicação de SLS nos locais onde iam ser aplicadas a água termal de SPS e a água purificada.....	100
Tabela 2-11 – Teste de <i>t-Student</i> que compara os valores de TEWL obtidos no dia 2 nos dois locais.....	100
Tabela 2-12 – Valores médios da diferença da TEWL obtidos no local em que foi aplicada água termal de SPS e no local em que foi aplicada água purificada. ...	104
Tabela 2-13 – Teste de <i>t-Student</i> emparelhado que compara as diferenças de TEWL obtidas no local em que foi aplicada água termal de SPS com as obtidas no local em que foi aplicada água purificada. ....	105
Tabela 2-14 – Mineralização das águas termais da Avène, de La Roche-Posay, da Vichy e da Uriage [57]. ....	108
Tabela 3-1 – Testes de Shapiro-Wilk dos resultados obtidos antes da aplicação de cada um dos produtos no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea. ....	121
Tabela 3-2 – Teste de Levene dos resultados obtidos antes da aplicação de cada um dos produtos no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.....	121
Tabela 3-3 – Testes de normalidade Shapiro-Wilk das variações da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo, no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea. ....	122
Tabela 3-4 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos resultados das variações da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo, no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea. ....	123

Tabela 3-5 – Teste de Levene das variações da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo, no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.....	123
Tabela 3-6 – Testes de normalidade Shapiro-Wilk dos resultados dos valores basais da hidratação, do pH, do sebo e dos parâmetros do relevo cutâneos obtidos no antebraço em que ia ser aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo. ....	124
Tabela 3-7 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos resultados dos valores basais da hidratação, do pH, do sebo e dos parâmetros do relevo cutâneos obtidos no antebraço em que ia ser aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo. ....	125
Tabela 3-8 – Testes de normalidade Shapiro-Wilk dos resultados das diferenças obtidas no início e no final do ensaio nos parâmetros hidratação, pH, sebo e relevo cutâneos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo. ....	126
Tabela 3-9 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos resultados das diferenças obtidas no início e no final do ensaio nos parâmetros hidratação, pH, sebo e relevo cutâneos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo. ....	127
Tabela 3-10 – Testes de normalidade Shapiro-Wilks dos valores de TEWL obtidos no dia 2 no ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS. ....	127
Tabela 3-11 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos valores de TEWL obtidos no dia 2 no ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS. ....	127
Tabela 3-12 – Testes de normalidade Shapiro-Wilks das diferenças da TEWL obtidas no local em que foi aplicada água termal de SPS e no local em que foi aplicada água purificada no ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS. ....	128

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1 – O ciclo hidrológico. ....	3
Figura 1-2 – Representação das grandes unidades geológicas estruturais e das águas termais (incluindo as respectivas temperaturas de emergência) de Portugal Continental [2]. ....	5
Figura 1-3 – Representação das grandes unidades geológicas estruturais e das águas termais (incluindo respectivo quimismo) de Portugal Continental [2]. ....	8
Figura 1-4 – Geologia da área das Termas de S. Pedro do Sul [2]. ....	15
Figura 1-5 – Sonda para determinação da hidratação cutânea (Cornemometer®). ....	42
Figura 1-6 – Sonda para determinação da TEWL (Tewameter®). ....	43
Figura 1-7 – Sonda para determinação do sebo cutâneo (Sebumeter®). ....	45
Figura 1-8 – Descrição espacial da cor segundo o espaço de cor L*a*b*. ....	51
Figura 1-9 – Esquema representativo do sistema vascular cutâneo [101]. ....	52
Figura 2-1 – Recolha de água termal de S. Pedro do Sul através do furo. ....	59
Figura 2-2 – Esquema representativo dos locais de aplicação no antebraço (exemplo para o Indivíduo 1). ....	60
Figura 2-3 – Procedimento do ensaio: a) marcação dos locais no antebraço; b) leitura da hidratação cutânea; c) aplicação dos produtos a testar; d) distribuição do produto com dedeira, em movimentos circulares. ....	61
Figura 2-4 – Modo de aplicação do produto (vaporizador de água termal de SPS). ....	63
Figura 2-5 – Esquema representativo das áreas de leitura dos parâmetros biométricos. .....	64
Figura 2-6 – Medições de parâmetros biométricos: a) hidratação cutânea; b) sebo cutâneo; c) pH cutâneo; d) relevo cutâneo. ....	65
Figura 2-7 – Câmara Finn. ....	66
Figura 2-8 – Esquema representativo da marcação dos locais no antebraço. ....	67
Figura 2-9 – Procedimento do ensaio: a) medição da TEWL; b) aplicação do papel de filtro; c) aplicação do produto; d) aplicação da câmara Finn. ....	68
Figura 2-10 – Gráfico de caixa de bigodes ilustrativo dos valores de hidratação observados antes da aplicação de cada um dos produtos. ....	71
Figura 2-11 – Gráficos de caixa de bigodes representativos dos valores de hidratação cutânea conferidos por cada produto, a cada tempo. ....	73
Figura 2-12 – Gráficos de caixa de bigodes representativos dos valores das variações da hidratação conferida por cada produto (VHP), a cada tempo. ....	75

Figura 2-13 – Testes de Tukey das variações de hidratação obtidas com os diferentes produtos, a cada tempo.....	79
Figura 2-14 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de hidratação observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	81
Figura 2-15 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de pH observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	82
Figura 2-16 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de sebo cutâneo observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	82
Figura 2-17 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de superfície observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	83
Figura 2-18 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de volume observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	83
Figura 2-19 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de energia observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	84
Figura 2-20 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de aspereza observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	85
Figura 2-21 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de descamação observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	85
Figura 2-22 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de suavidade observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	86
Figura 2-23 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de rugosidade observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	86
Figura 2-24 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores dos parâmetros do micro-relevo (R1, R2, R3, R4 e R5) observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.....	87
Figura 2-25 – Imagens da superfície cutânea do antebraço em que foi aplicada a água termal SPS (imagem A, obtida no início e imagem B, obtida no final do ensaio) e do antebraço em que não foi aplicado qualquer produto (imagem C, obtida no início, e imagem D obtida no final do ensaio) – voluntário 1.....	88
Figura 2-26 – Imagens da superfície cutânea do antebraço em que foi aplicada a água termal SPS (imagem A, obtida no início e imagem B, obtida no final do ensaio) e do antebraço em que não foi aplicado qualquer produto (imagem C, obtida no início, e imagem D obtida no final do ensaio) – voluntário 2.....	89
Figura 2-27 – Gráficos de caixa de bigodes ilustrativos das diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.....	90

Figura 2-28 – Valores de hidratação (H) obtidos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS e no controlo negativo de cada um dos voluntários, antes (t0) e após os 28 dias de ensaio (t28) (linha verde – $H_{t28} > H_{t0}$ ; linha vermelha – $H_{t28} < H_{t0}$ ).....	95
Figura 2-29 – Diferença da hidratação observada no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.....	96
Figura 2-30 – Valores de rugosidade (R) obtidos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS e no controlo negativo com todos os voluntários, antes (t0) e após os 28 dias de ensaio (t28) (linha verde – $R_{t28} < R_{t0}$ ; linha vermelha – $R_{t28} > R_{t0}$ ).....	97
Figura 2-31 – Diferença da rugosidade observada no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.....	98
Figura 2-32 – Gráfico de caixa de bigodes ilustrativo dos resultados de TEWL observados antes (dia 2) e após (dia 4) a aplicação de água termal de SPS e de água purificada nos locais previamente irritados com SLS.....	101
Figura 2-33 – Valores de TEWL obtidos antes e após a aplicação de água termal de SPS e de água purificada (linha verde – $TEWL(Dia2) > TEWL(Dia4)$ ; linha vermelha – $TEWL(Dia2) < TEWL(Dia4)$ ).....	102
Figura 2-34 – Diferenças da TEWL observadas com água termal SPS e com água purificada em cada voluntário.....	103
Figura 2-35 – Gráfico de caixa de bigodes representativo da diferença da TEWL no local em que foi aplicada água termal de SPS e no local em que foi aplicada água purificada.....	104

## GLOSSÁRIO

Acidente tectónico – falha, fractura ou deformação mais ou menos intensa das rochas (dobras, desligamentos, etc.).

Água termal – solução aquosa natural, de origem subterrânea, com temperatura de emergência superior a 20°C, bacteriologicamente pura e que apresenta potencial terapêutico.

Aluvião – depósito sedimentar, formado por materiais geralmente grosseiros, mal rolados e mais ou menos soltos, transportados por águas correntes (rios, ribeiros, etc.).

Amplitude inter-quartil – medida de dispersão definida pela diferença entre o terceiro e o primeiro quartil.

Aquífero – formação geológica que contém água que pode ser cedida em quantidades economicamente aproveitáveis.

Caixa de bigodes – representação gráfica em forma de rectângulo que se estende do primeiro quartil ao terceiro quartil, que correspondem, respectivamente, às bases inferior e superior do rectângulo, descrevendo as observações centrais, que representam 50% das observações totais. A mediana é representada por uma linha no interior do rectângulo. Um dos bigodes prolonga-se para baixo do primeiro quartil até à observação mínima não *outlier* e o outro bigode prolonga-se para cima do terceiro quartil até à observação máxima não *outlier*. As observações que se situam para além destes limites são marcadas no gráfico com um círculo ou um asterisco, consoante sejam, respectivamente, *outliers* moderados ou severos.

Diapiro salino – formação geológica que resulta de uma intrusão de material rochoso menos denso que a rocha encaixante, associada ao levantamento e erosão de camadas e à dissolução de sais.

Lama termal – produto resultante da mistura de uma água termal, de mar ou de lago salgado com compostos sólidos orgânicos e/ ou inorgânicos, obtidos por processos geológicos ou biológicos. Geralmente, estes produtos sofrem um processo de maturação que pode durar entre seis meses a dois anos.

Maciço Hespérico – unidade geomorfológica da Península Ibérica que corresponde a uma antiga cordilheira. Apresenta-se actualmente muito erodida, situando-se na sua maior parte em território espanhol e em menor grau em Portugal.

Mineralização total – soma do conteúdo em aniões, catiões e sílica de uma água.

Orlas Meso-Cenosóicas – unidades geomorfológicas situadas em zonas costeiras, formadas no período meso-cenozóico. Em Portugal Continental distinguem-se duas orlas meso-cenosóicas – a Ocidental e a Meridional.

*Outliers* – observações aberrantes que se classificam como moderadas ou severas consoante o seu afastamento em relação às outras observações seja mais ou menos pronunciado. Os *outliers* moderados encontram-se situados entre 1,5 e 3 amplitudes inter-quartis para baixo do primeiro quartil ou para cima do terceiro quartil. Os outliers severos encontram-se entre valores iguais ou superiores a 3 amplitudes inter-quartis para baixo do primeiro quartil ou para cima do terceiro quartil.

PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) – índice de classificação clínica da psoríase, que se baseia na gravidade e na dimensão cutânea da doença.

Piscicultura – exploração ou cultura de peixes de água doce, salobra ou salgada, aplicando técnicas concebidas para aumentar a produção dos organismos em causa além das capacidades naturais do meio.

Quimismo – forma de classificação das águas minerais que, geralmente, se refere à sua mineralização total e às espécies químicas não dissociadas, aniónicas e catiónicas dominantes.

Termalismo – uso da água mineral natural e outros meios complementares para fins de prevenção, terapêutica, reabilitação ou bem-estar.

Terraços fluviais – superfícies planas ou levemente inclinadas formando as margens de um rio, resultantes de variações climáticas ou do nível das águas através dos tempos.

## RESUMO

Portugal é um dos países da Europa mais ricos em águas termais, as quais constituem um recurso natural que tem sido utilizado desde a antiguidade na terapêutica, na reabilitação e na prevenção de diversas doenças, mas também na promoção do bem-estar. As Termas de S. Pedro do Sul constituem a estância termal portuguesa que apresenta a maior frequência anual de aquistas.

Algumas águas termais são capazes de induzir variados efeitos a nível da superfície cutânea, pelo que têm sido utilizadas no tratamento de doenças da pele, como a psoríase e a dermatite atópica. As evidências de que as águas termais provocam efeitos benéficos a nível cutâneo têm levado ainda à sua comercialização na forma de vaporizadores e/ou incorporadas em diversos produtos cosméticos e de higiene corporal. A água termal de S. Pedro do Sul (água termal de SPS) apresenta uma composição físico-química semelhante à de algumas águas termais que são utilizadas no tratamento de doenças de pele e na área da Cosmética, mas até hoje, não foi utilizada com esta finalidade, facto que motivou o interesse do presente estudo. Uma motivação adicional é ser o primeiro trabalho sobre um tema potencialmente capaz de iniciar a exploração das águas termais portuguesas para aplicação na indústria Cosmética. Deste modo, o objectivo da presente dissertação consiste no estudo dos efeitos cutâneos provocados pela água termal de SPS, através de técnicas de biometria cutânea.

Estudou-se o efeito da água termal de SPS e de outras águas termais com aplicação na área da cosmética sobre a hidratação da superfície cutânea, após uma única aplicação. Procedeu-se ainda ao estudo dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas, durante 28 dias. Por fim, efectuou-se um ensaio com vista a avaliar o efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo sulfato de laurilo e sódio.

A água termal de SPS demonstrou ser hidratante e anti-irritante, pelo que o seu campo de aplicação se poderá estender às áreas da Dermatologia e da Cosmética. Estes efeitos poderão dever-se ao seu grau de mineralização, mas também a um conjunto de características químicas específicas desta água termal, nomeadamente ao seu conteúdo aniónico e à presença dos elementos vestigiários boro, manganésio e alumínio.



## ABSTRACT

Portugal is one of the richest European countries in what concerns to thermal waters. These natural resources have been used since ancient times in therapy, rehabilitation and prevention of several diseases, as well as in well-being promotion. *Termas de S. Pedro do Sul* is the Portuguese spa that presents the highest annual frequency of customers.

Some thermal waters are able to induce several effects on skin and, therefore, have been used in the treatment of skin diseases, like psoriasis and atopic dermatitis. The thermal waters skin effects led also to their use in sprays or incorporated in cosmetic products. However, the richness of the Portuguese thermal waters hasn't been exploited in the cosmetic field. The thermal water from the *Termas de S. Pedro do Sul* (SPS thermal water) has a chemical composition similar to some thermal waters that are used in the treatment of skin diseases and in cosmetic products, but has not been used for these purposes. The main goal of this study was to evaluate the skin effects of the SPS thermal water, through biometric techniques.

The effects on the skin hydration, after a single application of the SPS thermal water and of other thermal waters that are used in cosmetic were studied. The study of the effects of SPS thermal water on the skin hydration, pH, sebum and relief was also performed. Moreover, the effects of the SPS thermal water on skin irritation, induced by the sodium lauryl sulphate, were also evaluated.

The SPS thermal water showed hydrating and anti-irritant properties. These effects can be due to the mineralization of this water, but also to specific chemical characteristics, like its content in anions and in boron, manganese and aluminium. Therefore, the SPS thermal water could be of great interest to use in Dermatology and Cosmetic.



## **1. INTRODUÇÃO GERAL**



## 1.1. As águas termais na Dermatologia e na Cosmética

### 1.1.1. Águas termais

A água doce representa 2,5% da totalidade da água disponível na Terra. Desta percentagem, 68,9% encontra-se nas calotes polares e glaciares, 29,9% é água subterrânea, 0,9% encontra-se noutros reservatórios e somente 0,3% corresponde à água dos rios e dos lagos.

A água subterrânea constitui um recurso natural imprescindível para a vida e para a integridade dos ecossistemas, representando mais de 95% das reservas de água doce exploráveis do globo terrestre [1]. Resulta da infiltração da água que provém da precipitação e da água dos rios e lagos que, armazenando-se nos interstícios das formações geológicas, forma os aquíferos (Figura 1-1). A água subterrânea pode emergir à superfície naturalmente (nascentes) ou pode recorrer-se a diversos tipos de estruturas, entre as quais se destacam os furos, para a sua captação.

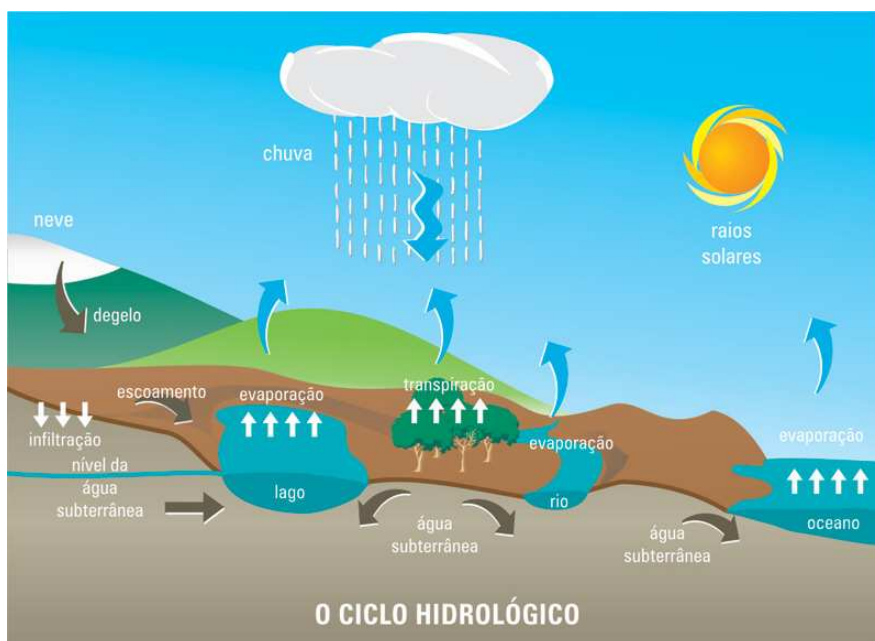


Figura 1-1 – O ciclo hidrológico.

As águas subterrâneas são utilizadas, principalmente, para o consumo público, na indústria e na agricultura [1]. As águas subterrâneas incluem ainda as águas termais, que são utilizadas com fins terapêuticos.

As águas termais podem definir-se por águas de origem subterrânea com temperatura de emergência superior a 20°C [2]. São soluções aquosas naturais, que se formam em condições geológicas específicas e apresentam um “dinamismo físico-químico” [3,4]. O conceito de “dinamismo físico-químico” pretende aludir ao facto de algumas das propriedades das águas termais se perderem assim que estas são extraídas das suas fontes naturais [4]. As águas termais são caracterizadas por três aspectos fundamentais: a sua origem natural, serem bacteriologicamente puras e apresentarem potencial terapêutico [3,4]. A maioria das águas termais tem origem na água resultante da precipitação atmosférica que, infiltrando-se em profundidade, vai adquirindo características físico-químicas particulares, em função da composição mineralógica das formações geológicas por onde circula [1].

Portugal é um dos países da Europa mais ricos em águas termais [1]. As estâncias termais portuguesas encontram-se distribuídas, maioritariamente, pela região norte e centro do país [5]. Tendo em conta a divisão geológica estrutural de Portugal continental, verifica-se que as nascentes termais se localizam principalmente na zona norte e centro do Maciço Hespérico, designadamente na Zona Centro-Ibérica, estando a sua distribuição intimamente relacionada com grandes acidentes tectónicos, como é o caso do acidente Penacova-Régua-Verin (Figura 1-2). As nascentes localizadas nas Orlas Meso-Cenosóicas Ocidental e Meridional estão estreitamente relacionadas com falhas activas ou diapiros salinos, verificando-se, na maioria dos casos, a concorrência de ambos. Assim, o potencial geotérmico de Portugal encontra-se directamente relacionado com aspectos essencialmente tectónicos.

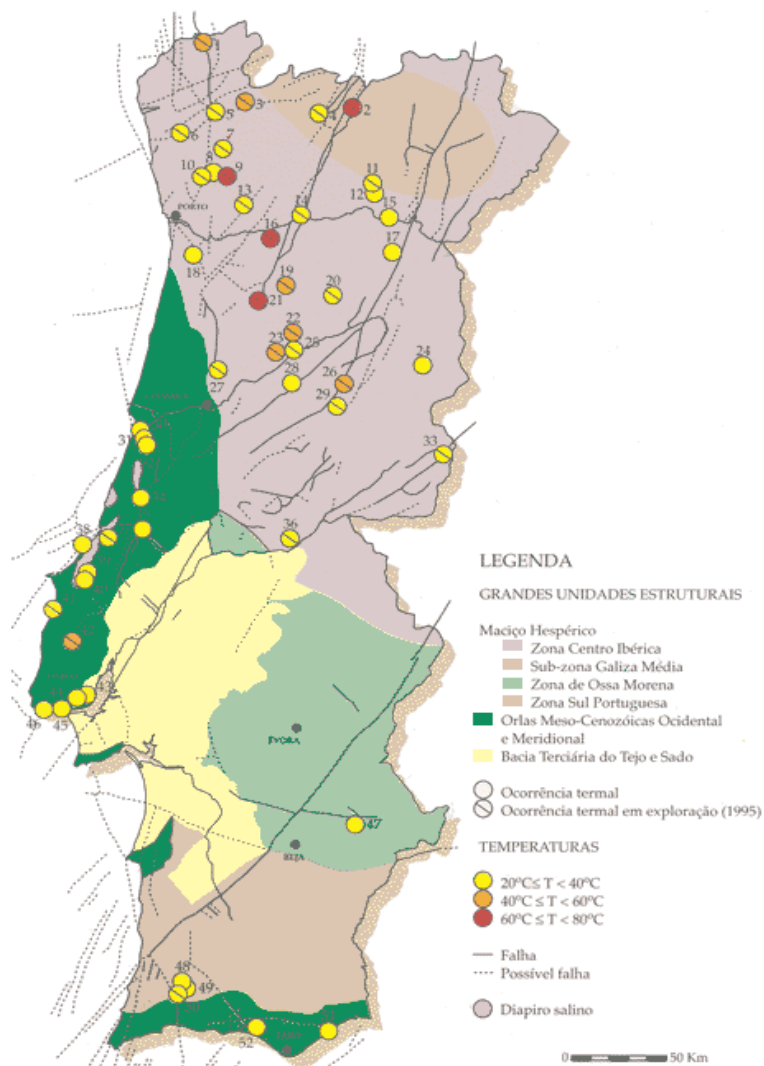


Figura 1-2 – Representação das grandes unidades geológicas estruturais e das águas termais (incluindo as respectivas temperaturas de emergência) de Portugal Continental [2].

#### 1.1.1.1. Propriedades físico-químicas

As águas termais podem ser classificadas em diferentes subtipos, em função do seu quimismo, das suas propriedades físicas (como a temperatura de emergência) ou das suas acções terapêuticas [3,4,6]. No que se refere à mineralização total, as águas termais podem ser classificadas em hipossalinas (mineralização inferior a 200 mg/l), fracamente mineralizadas (mineralização compreendida entre 200 e 1000 mg/l), mesossalinas (mineralização compreendida entre 1000 e 2000 mg/l) e hipersalinas (mineralização superior a 2000 mg/l) [7]. Consoante as espécies químicas não dissociadas, aniónicas e catiónicas dominantes, as águas termais podem ser

designadas por sulfúreas, bicarbonatadas, sulfatadas, sódicas, etc [3]. No que se refere à temperatura de emergência, as águas subterrâneas podem ser classificadas em frias (temperatura de emergência inferior a 20°C), hipotermiais (temperatura de emergência compreendida entre 20 e 30°C), termiais (temperatura de emergência compreendida entre 30 e 40°C) ou hipertermiais (temperatura de emergência superior a 40°C). As águas termiais podem ainda conter valores consideráveis de radioactividade, dependendo do substrato geológico que atravessam [7].

A grande maioria das águas termiais apresenta temperaturas de emergência elevadas, o que permite, além da sua utilização terapêutica, uma variedade de outras utilizações, como o aquecimento urbano, o aquecimento de estufas, a piscicultura, etc. As águas termiais constituem portanto um recurso geotérmico com grandes potencialidades [1]. Na Figura 1-2 encontram-se representados os intervalos em que se situam as temperaturas de emergência das águas termiais existentes em Portugal continental. Verifica-se que este parâmetro nunca excede os 80°C, predominando os valores compreendidos entre os 20°C e os 40°C [2].

A grande variabilidade geológica de Portugal continental permite que as suas águas termiais apresentem uma elevada diversidade em termos de composição físico-química [1]. No entanto, se tivermos em consideração o seu quimismo, verifica-se que a maioria das águas termiais portuguesas se apresentam fracamente mineralizadas, sulfúreas, bicarbonatadas ou cloretadas e sódicas (Tabela 1-1).

Tabela 1-1 – Quimismo das águas termiais existentes em Portugal Continental [8].

Caldas da Felgueira	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Caldas da Saúde	Fracamente mineralizada, sulfúrea, cloretada, sódica.
Caldas de Aregos	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Caldas de Sangemil	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Caldas de Chaves	Hipersalina, gasocarbónica, bicarbonatada, sódica.
Caldas das Taipas	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Caldas de Vizela	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Caldas do Gerês	Fracamente mineralizada, tiosulfatada, bicarbonatada, sódica.
Caldas de Manteigas	Hipossalina, sulfúrea, bicarbonatada-fluoretada, sódica.
Termas de Carvalhelhos	Fracamente mineralizada, bicarbonatada, sódica.
Caldas da Rainha	Hipersalina, sulfúrea, cloretada, sódica.
Termas de Alcafache	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.

Termas de Caldelas	Hipossalina, bicarbonatada, cálcica.
Termas da Curia	Hipersalina, sulfatada, cálcica.
Termas de Entre-os-Rios	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Ladeira de Envendos	Hipossalina, silicatada, cloretada, sódica.
Termas do Luso	Hipossalina, silicatada, cloretada, sódica.
Termas de Melgaço	Hipersalina, gasocarbónica, bicarbonatada, cálcica.
Caldas de Monchique	Fracamente mineralizada, bicarbonatada, sódica.
Termas de Monfortinho	Hipossalina, silicatada, bicarbonatada, sódica.
Termas de Monte Real	Hipersalina, sulfúrea, sulfatada, cálcica.
Fadagosa de Nisa	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Termas de Pedras Salgadas	Hipersalina, gasocarbónica, bicarbonatada, sódica.
<i>Termas de S. Pedro do Sul</i>	<i>Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.</i>
Caldas de São Jorge	Fracamente mineralizada, sulfúrea, cloretada, sódica.
Caldas de Monção	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Termas do Eirogo	Fracamente mineralizada, sulfúrea, cloretada, sódica.
Caldas de Moledo	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Caldas do Carlão	Fracamente mineralizada, sulfúrea, cloretada, sódica.
Termas da Sulfúrea	Hipossalina, sulfúrea, oxidrilada-cloretada, sódica.
Termas de Unhais da Serra	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Termas do Vale da Mó	Hipossalina, bicarbonatada, magnésiana.
Termas de Longroiva	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Termas de Vidago	Hipersalina, gasocarbónica, bicarbonatada, sódica.
Termas do Carvalhal	Fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada, sódica.
Termas do Vimeiro	Hipersalina, cloretada, sódica.

No que se refere à distribuição geográfica das águas termais, verifica-se que no Maciço Hespérico predominam as águas sulfúreas [2] (Figura 1-3). Estas águas apresentam geralmente valores de pH superiores a 8 e podem ser bicarbonatadas ou cloretadas. Na Orla Meso-Cenozóica Ocidental, de um modo geral, as águas termais são essencialmente cloretadas ou bicarbonatadas sódicas, podendo também ocorrer águas sulfatadas cálcicas. O pH destas águas já se encontra próximo da neutralidade. As emergências termais que se localizam na Orla Meso-Cenozóica Meridional apresentam-se geralmente bicarbonatadas, sódicas ou cálcicas.

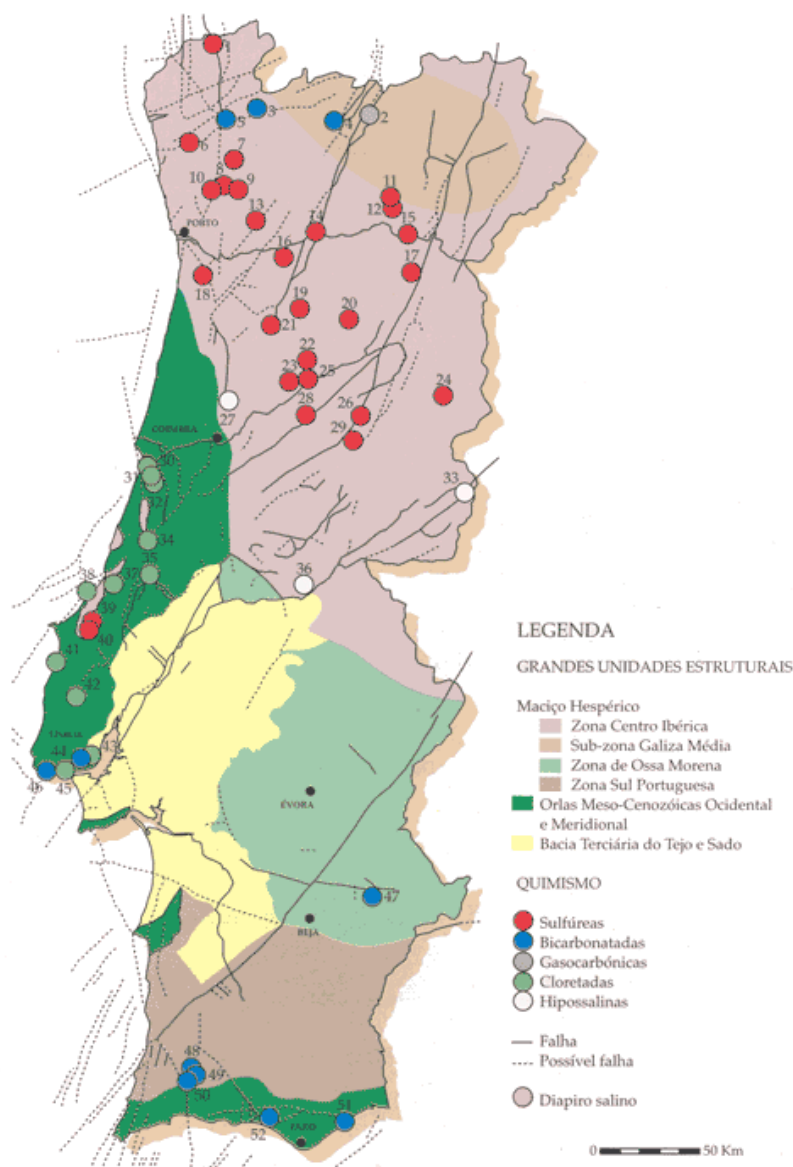


Figura 1-3 – Representação das grandes unidades geológicas estruturais e das águas termais (incluindo respectivo quimismo) de Portugal Continental [2].

### 1.1.1.2. Propriedades terapêuticas

Como se referiu anteriormente, uma das principais características das águas termais é o facto de apresentarem propriedades terapêuticas. O conhecimento das propriedades terapêuticas das águas evoluiu desde uma fase mágica ou religiosa, passando por uma utilização de índole higiénica, até uma perspectiva científica, que ainda hoje se encontra em desenvolvimento [9]. O termalismo, isto é, o uso da água mineral natural e outros meios complementares para fins de prevenção, terapêutica, reabilitação ou bem-estar [10], pode classificar-se em “clássico” ou de “bem-estar” [9].

O termalismo “clássico” engloba a realização de terapias específicas para determinadas patologias (requerendo, em geral, uma estadia de duas a três semanas na estância termal) e o termalismo de “bem-estar” consiste em programas mais curtos, de lazer, relaxamento, repouso ou de cuidados estéticos.

Em Portugal, o termalismo “clássico” é praticado desde a antiguidade, em especial no tratamento de doenças reumáticas [5]. Um pouco por todo o país existem muitas águas termais benéficas para a saúde, que são utilizadas no tratamento de problemas respiratórios, doenças reumáticas e afecções do aparelho musculoesquelético, problemas digestivos, afecções do aparelho circulatório, doenças da pele, doenças endócrinas, entre outras (Tabela 1-2).

Tabela 1-2 – Indicações terapêuticas das termas existentes em Portugal Continental [5,8,11].

<b><u>Termas</u></b>	Afecções das vias respiratórias	Afecções reumáticas e do aparelho musculoesquelético	Afecções do aparelho circulatório	Afecções do aparelho digestivo	<b>Doenças de pele</b>	Doenças metabólicas-endócrinas	Outras
Caldas da Felgueira	X	X					
Caldas da Saúde	X	X					
Caldas de Aregos	X	X					
Caldas de Sangemil	X	X					
Caldas de Chaves	X	X		X			
Caldas das Taipas	X	X			X		
Caldas de Vizela	X	X			X		
Caldas do Gerês			X	X		X	
Caldas de Manteigas	X	X					
Termas de Carvalhelhos			X	X	X		
Caldas da Rainha	X	X					

## Introdução Geral

<b><u>Termas</u></b>	Afecções das vias respiratórias	Afecções reumáticas e do aparelho musculoesquelético	Afecções do aparelho circulatório	Afecções do aparelho digestivo	<b>Doenças de pele</b>	Doenças metabólicas-endócrinas	Outras
Termas de Alcafache	X	X					
Termas de Caldelas				X	<b>X</b>		
Termas da Cúria		X	X			X	X *
Termas de Entre-os-Rios	X	X					
Ladeira de Envendos	X	X			<b>X</b>		
Termas do Luso	X	X	X				X *
Termas de Melgaço	X	X				X	
Caldas de Monchique	X	X					
Termas de Monfortinho				X	<b>X</b>		X **
Termas de Monte Real	X	X		X			
Fadagosa de Nisa	X	X			<b>X</b>	X	
Termas de Pedras Salgadas	X	X		X			
<i>Termas de S. Pedro do Sul</i>	X	X				X	
Caldas de São Jorge	X	X			<b>X</b>		
Caldas de Monção	X	X			<b>X</b>		
Termas do Eirogo	X	X			<b>X</b>		
Caldas de Moledo	X	X			<b>X</b>		
Caldas do Carlão		X			<b>X</b>		

<b><u>Termas</u></b>	Afecções das vias respiratórias	Afecções reumáticas e do aparelho musculoesquelético	Afecções do aparelho circulatório	Afecções do aparelho digestivo	<b>Doenças de pele</b>	Doenças metabólicas-endócrinas	Outras
Termas da Sulfúrea	X	X			<b>X</b>		
Termas de Unhais da Serra		X	X	X			
Termas do Vale da Mó			X	X			
Termas de Longroiva		X			<b>X</b>		
Termas de Vidago	X	X		X	<b>X</b>		
Termas do Carvalhal	X	X		X	<b>X</b>		X <sup>**</sup>
Termas do Vimeiro	X		X	X	<b>X</b>		

\* afecções urinárias

\*\* afecções ginecológicas

No que se refere às doenças da pele, Matz *et al.* referem que as águas termais utilizadas no tratamento destas doenças podem apresentar variadas características físico-químicas, mas geralmente são ricas em enxofre, sulfureto de hidrogénio ou sulfatos [3]. Faílde *et al.* indicam que as águas termais mais utilizadas em dermatologia se apresentam sulfúreas ou cloretadas bromo-iódicas (ricas em cloretos, brometos e iodetos) [6]. No entanto, referem ainda que outras águas termais, nomeadamente as que apresentam elevadas concentrações de cálcio e/ou sílica e/ou contêm elementos vestigiários como o selénio, o magnésio e/ou o zinco também têm demonstrado eficácia no tratamento das doenças de pele.

A grande maioria das águas termais portuguesas indicadas para o tratamento das doenças de pele apresenta-se fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada ou cloretada e sódica. No entanto, são também utilizadas águas termais hipossalinas e águas termais não sulfúreas. Na Tabela 1-3 e na Tabela 1-4 apresenta-se a composição físico-química detalhada de algumas águas termais portuguesas utilizadas no tratamento de doenças da pele.

Tabela 1-3 – Composição físico-química detalhada de algumas águas termais portuguesas utilizadas no tratamento de doenças de pele – 1 [2].

<b>Composição físico-química</b>		<b>Vimeiro</b>	<b>Carvalhal</b>	<b>Caldas de São Jorge</b>	<b>Monfortinho</b>	<b>Ladeira de Enveldos</b>	<b>Caldelas</b>	<b>Carvalhelhos</b>
<b>Constantes físico-químicas e substâncias não dissociadas</b>	pH	7,09	9,06	8,4	5,84	4,6	8,11	7,95
	Condutividade ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	1330	397	826	32,7	40	146	247
	Alcalinidade Total (ml/l de HCl 0,1N)	74,3	23	31	6,8	< 0,05	50	22,3
	Dureza Total (p.p. $10^5$ de $\text{CaCO}_3$ )	41,4	0,53	0,82	7	0,45	47	1,8
	Sílica (mg/l)	13,6	67	61,9	24	10,6	24	42,1
	Dióxido de carbono livre (mg/l de $\text{CO}_2$ )	66	-	-	20	-	< 3	-
	Sulfuração Total (ml/l de $\text{I}_2$ 0,01 N)	-	17,8	34,3	-	-	-	-
	Resíduo Seco a $180^\circ\text{C}$ (mg/l)	879	303	524	40	34,8	106	184
<b>Catiões (mg/l)</b>	Lítio ( $\text{Li}^+$ )	< 0,03	0,31	0,76	-	0,0014	-	-
	Sódio ( $\text{Na}^+$ )	163	90,4	177	2,7	4,1	12,8	51,7
	Potássio ( $\text{K}^+$ )	5,1	2,3	6,9	0,65	0,33	1,1	1,46
	Magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ )	31,3	< 0,03	0,17	1,1	0,73	0,63	0,66
	Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )	118	2,1	3	1	0,49	17,8	6,1
	Ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ )	< 0,05	-	-	< 0,03	< 0,03	< 0,03	< 0,03
	Amónio ( $\text{NH}_4^+$ )	< 0,1	0,24	0,25	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07
<b>Aniões (mg/l)</b>	Fluoreto ( $\text{F}^-$ )	< 0,12	21,1	14,1	< 0,1	< 0,07	2,1	3,2
	Cloreto ( $\text{Cl}^-$ )	216	27,3	149	3,5	7,1	6,6	3,1
	Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )	453	104,9	163	8,3	0,2	60,5	136
	Sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ )	95,6	4,5	7,8	1,2	2	11	7,9
	Nitrato ( $\text{NO}_3^-$ )	8,1	0,36	0,36	1,7	1,16	0,3	< 0,12
	Nitrito ( $\text{NO}_2^-$ )	< 0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
<b>Mineralização total (mg/l)</b>		1104	320,54	584,25	44,34	26,87	136,92	252,44

Tabela 1-4 – Composição físico-química detalhada de algumas águas termais portuguesas utilizadas no tratamento de doenças de pele – 2 [2].

<b>Composição físico-química</b>		<b>Caldas de Vizela</b>	<b>Caldas das Taipas</b>	<b>Caldas de Moledo</b>	<b>Termas do Eirogo</b>	<b>Caldas de Monção</b>	<b>Caldas do Carlão</b>	<b>Termas de Longroiva</b>
<b>Constantes físico-químicas e substâncias não dissociadas</b>	pH	9,5	8,09	9,13	8,79	7,66	8,11	8,83
	Condutividade ( $\mu\text{S/cm}$ )	329	325	299	590	620	467	537
	Alcalinidade Total (ml/l de HCl 0,1N)	19,7	17	19,5	23,5	45,5	40	153
	Dureza Total (p.p. $10^5$ de $\text{CaCO}_3$ )	-	5,2	0,6	1,33	3,5	1,06	5,5
	Sílica (mg/l)	78,3	37,3	38,7	63,8	90,2	67,9	67
	Dióxido de carbono livre (mg/l de $\text{CO}_2$ )	-	< 5	-	-	426	< 5	< 3
	Sulfuração Total (ml/l de $\text{I}_2$ 0,01 N)	32,7	5,1	23,8	49,7	1,7	14,6	42
	Resíduo Seco a $180^\circ\text{C}$ (mg/l)	235	217	223	433	436	336	387
<b>Catões (mg/l)</b>	Lítio ( $\text{Li}^+$ )	0,11	< 0,1	0,19	0,29	0,44	0,43	0,72
	Sódio ( $\text{Na}^+$ )	102,4	48,8	71,1	130	128	107	124
	Potássio ( $\text{K}^+$ )	2,06	1,2	1,1	4,2	5,3	3,7	8,8
	Magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ )	0,81	0,85	< 0,03	0,14	0,7	0,08	< 0,1
	Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )	3,26	19,6	2,4	5,1	11,9	4,1	2,2
	Ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ )	-	-	-	-	-	-	< 0,03
	Amónio ( $\text{NH}_4^+$ )	0,15	0,07	0,32	0,85	0,41	0,75	0,66
<b>Aniões (mg/l)</b>	Fluoreto ( $\text{F}^-$ )	26,9	6,4	17,9	14,5	11,7	16,6	24
	Cloreto ( $\text{Cl}^-$ )	27,4	22,4	18,5	76	40,5	13,1	46
	Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )	91	95,2	78,1	98,2	278	229	153
	Sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ )	8,09	30,4	5,3	54,3	7	1,9	13
	Nitrato ( $\text{NO}_3^-$ )	0,08	< 0,12	< 0,12	0,2	< 0,08	< 0,12	< 0,3
	Nitrito ( $\text{NO}_2^-$ )	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,02	< 0,01	< 0,01
<b>Mineralização total (mg/l)</b>		340,57	262,45	233,77	437,59	574,25	444,69	439,82

Algumas estâncias termais portuguesas estenderam as suas aplicações ao termalismo de “bem-estar”, através de programas de lazer, relaxamento, repouso, ou mesmo de cuidados estéticos [11]. No entanto, ainda não se encontram disponíveis produtos cosméticos contendo águas termais portuguesas, nem tão pouco estudos científicos que validem a eficácia da aplicação cutânea desta águas, contrariamente ao que sucede em alguns países, como Espanha e França [6]. Todavia, verifica-se que se encontram comercializadas no mercado português várias linhas de produtos cosméticos contendo águas termais francesas, nas quais se incluem as marcas *Avène*, *La Roche-Posay*, *Vichy* e *Uriage*. A composição físico-química destas águas termais encontra-se representada na Tabela 1-5. Verifica-se que estas águas termais se apresentam fracamente mineralizadas ou hipersalinas, bicarbonatadas ou cloretadas e cálcicas ou sódicas.

Tabela 1-5 – Composição físico-química de águas termais utilizadas em Cosmética [12-15].

mg/L	Avène	La Roche-Posay	Vichy	Uriage
Sílica (SiO <sub>2</sub> )	-	31,6	-	42
Resíduo seco	207	595	-	11000
pH	7,5	7	7	-
Sódio (Na <sup>+</sup> )	4,8	-	1860	2360
Potássio (K <sup>+</sup> )	-	-	-	45,5
Cálcio (Ca <sup>2+</sup> )	42,7	149	151	600
Magnésio (Mg <sup>2+</sup> )	21,2	4,4	13	125
Cloreto (Cl <sup>-</sup> )	5,4	-	-	3500
Bicarbonato (HCO <sup>3-</sup> )	226,7	387	4776	390
Sulfato (SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> )	13,1	-	-	2860
Ferro (Fe)	-	-	1	0,015
Boro (B)	0,22	-	-	-
Manganésio (Mn)	-	-	-	0,154
Zinco (Zn)	0,02	< 0,005	0,046	0,16
Cobre (Cu)	< 0,005	< 0,005	-	0075
Cádmio (Cd)	0,002	-	-	-
Selénio	-	0,053	-	-

### 1.1.1.3. A água termal de S. Pedro do Sul

A região de S. Pedro do Sul localiza-se na zona centro-ibérica do Maciço Hespérico. Em termos geológicos, S. Pedro do Sul encontra-se localizado numa área constituída principalmente por granitos e xistos [2] (Figura 1-4). Estes últimos apresentam especial incidência na área do Pólo das Termas. Na zona de S. Pedro do Sul existem também aluviões, pequenas manchas dispersas de terraços fluviais do Rio Vouga e depósitos areno-argilosos. As rochas granitóides encontram-se intensamente afectadas por vários sistemas de falhas, responsáveis pelas ocorrências termais em S. Pedro do Sul.

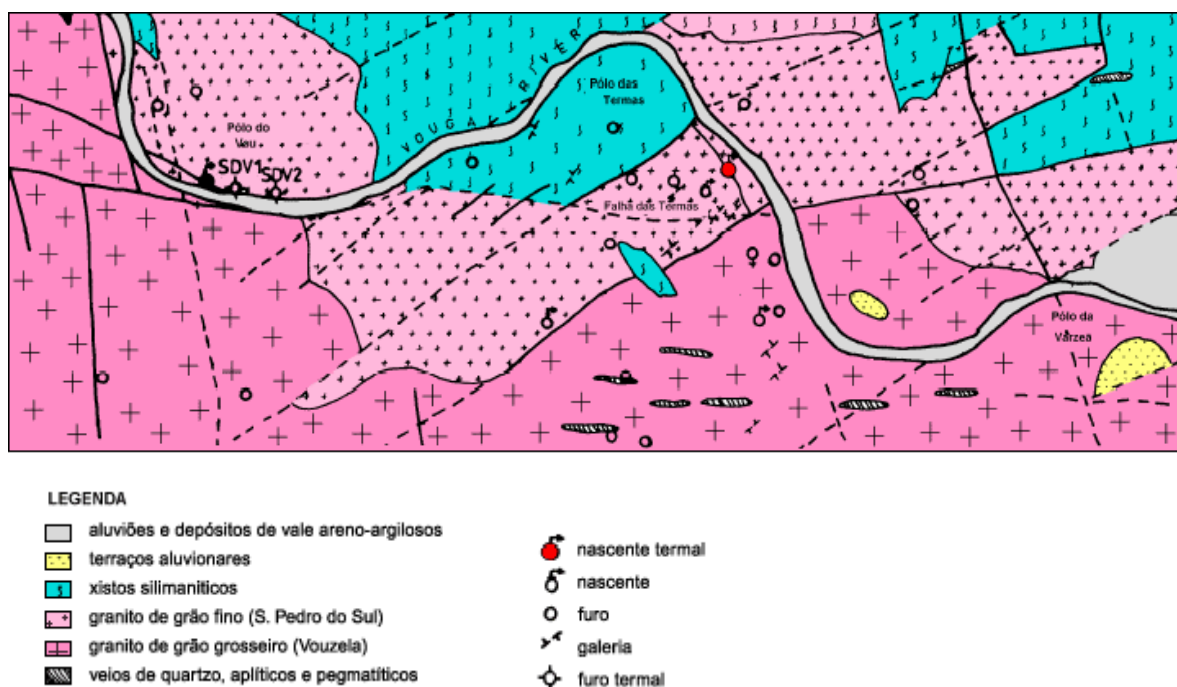


Figura 1-4 – Geologia da área das Termas de S. Pedro do Sul [2].

A água termal de S. Pedro do Sul apresenta-se fracamente mineralizada, sulfúrea, bicarbonatada e sódica (Tabela 1-1), emergindo à superfície à temperatura máxima de 69°C [2]. Na Tabela 1-6 e na Tabela 1-7 encontra-se descrita a composição físico-química detalhada desta água termal. Salienta-se que o seu grau de sulfuração total decresce bruscamente assim que esta é extraída da sua fonte natural [16].

Tabela 1-6 – Composição físico-química da água termal de S. Pedro do Sul (constantes físico-químicas e substâncias não dissociadas, cátions e aniões) [17].

<b>Constantes físico-químicas e substâncias não dissociadas</b>	pH	8,86
	Condutividade ( $\mu\text{S}/\text{cm}$ )	428
	Alcalinidade Total (ml/l de HCl 0,1N)	24,5
	Dureza Total (p.p. $10^5$ de $\text{CaCO}_3$ )	0,73
	Sílica (mg/l)	65,8
	Silício total (mg/l)	74,2
	Dióxido de carbono total (mg/l de $\text{CO}_2$ )	2,08
	Sulfuração Total (ml/l de $\text{I}_2$ 0,01 N)	22,1
	Resíduo Seco a 180°C (mg/l)	307
	Mineralização total (mg/l)	363
<b>Cátions (mg/l)</b>	Lítio ( $\text{Li}^+$ )	0,59
	Sódio ( $\text{Na}^+$ )	91,9
	Potássio ( $\text{K}^+$ )	3,1
	Magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ )	< 0,03
	Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ )	2,9
	Ferro ( $\text{Fe}^{2+}$ )	-
	Amónia ( $\text{NH}_4^+$ )	0,33
<b>Aniões (mg/l)</b>	Fluoreto ( $\text{F}^-$ )	17,9
	Cloreto ( $\text{Cl}^-$ )	27,3
	Bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ )	121
	Carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ )	5,1
	Hidrogenossulfureto ( $\text{HS}^-$ )	3,6
	Sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ )	9,7
	Silicato ( $\text{H}_3\text{SiO}_4^-$ )	13,3
	Fosfatos ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ )	-
	Nitrato ( $\text{NO}_3^-$ )	< 0,12
	Nitrito ( $\text{NO}_2^-$ )	< 0,01

Tabela 1-7 – Composição físico-química da água termal de S. Pedro do Sul  
(componente vestigiária) [17].

<b>Componente vestigiária (mg/l)</b>	Berílio (Be)	0,00057
	Boro (B)	0,438
	Alumínio (Al)	0,016
	Vanádio (V)	< 0,00015
	Crómio (Cr)	< 0,0004
	Manganês (Mn)	0,0018
	Cobalto (Co)	< 0,00007
	Níquel (Ni)	< 0,002
	Cobre (Cu)	< 0,0004
	Zinco (Zn)	0,0002
	Arsénio (As)	0,0038
	Selénio (Se)	< 0,001
	Rubídio (Rb)	0,06
	Estrôncio (Sr)	0,068
	Ítrio (Y)	< 0,00002
	Nióbio (Nb)	< 0,00008
	Molibdénio (Mo)	0,0016
	Prata (Ag)	< 0,0004
	Cádmio (Cd)	< 0,0001
	Estanho (Sn)	< 0,0001
	Antimónio (Sb)	0,00017
	Telúrio (Te)	< 0,00018
	Césio (Cs)	0,063
	Bário (Ba)	0,0002
	Tungsténio (W)	0,081
	Mercúrio (Hg)	< 0,00019
	Talio (Tl)	0,00017
	Chumbo (Pb)	< 0,0001
Bismuto (Bi)	< 0,0001	
Urânio (U)	< 0,0001	

A exploração das águas termais de S. Pedro do Sul remonta aos tempos de ocupação romana [18]. Actualmente, as Termas de S. Pedro do Sul assumem-se como a estância termal de maior dimensão em Portugal, com uma frequência de 25000 aquistas por ano.

As águas termais de S. Pedro do Sul têm sido utilizadas, predominantemente, no tratamento de doenças respiratórias, doenças reumáticas e afecções musculoesqueléticas, apesar de também se encontrarem indicadas para o tratamento de doenças metabólicas-endócrinas [18].

1.1.2. Efeitos cutâneos

As águas termais podem provocar variados efeitos a nível da pele, como, por exemplo, efeitos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antioxidantes [3,6]. Este facto tem motivado a sua utilização na prevenção e/ou no tratamento de diversas afecções dermatológicas.

No entanto, nem todos os mecanismos de acção responsáveis pelos efeitos cutâneos provocados pelas águas termais se encontram completamente esclarecidos [3,6]. Os efeitos a nível da pele poderão ser atribuídos a características químicas específicas de determinadas águas termais. Todavia, como se referiu anteriormente, a composição química das águas termais utilizadas na Cosmética e na Dermatologia é muito variada. Deste modo, a composição físico-química requerida, quer em termos qualitativos, quer em termos quantitativos, para alcançar determinado efeito cutâneo, ainda não se encontra definida. Faílde *et al.* apresentam alguns mecanismos de acção e efeitos cutâneos que têm sido atribuídos a elementos químicos que se encontram presentes nas águas termais (Tabela 1-8) [6].

Tabela 1-8 – Mecanismos de acção e efeitos cutâneos apresentados por alguns elementos químicos (adaptado de [6]).

Cálcio	Regula a divisão celular, actuando sobre a calmodulina e sobre a proteína de ligação do ácido retinóico.  Cataliza a actividade das enzimas de diferenciação transglutaminase, protease e fosfolipase.  Regula a permeabilidade das membranas celulares.  Regula a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos.
Enxofre	Regenerador celular.  Queratoplástico ou queratolítico, consoante a dose.  Antioxidante.  Antibacteriano.  Antifúngico.
Magnésio	Inibe a síntese de poliaminas envolvidas na patogénese da psoríase.  Anti-inflamatório.

Magnésio (continuação)	Cataliza a síntese de ácidos nucleicos e proteínas. Cataliza a produção de ATP. Induz a sedação do sistema nervoso central.
Cloro	Interfere com o equilíbrio hídrico dos tecidos.
Sódio	Interfere com o equilíbrio hídrico dos tecidos.
Potássio	Intervém na síntese de ácidos nucleicos e proteínas. Intervém na produção de energia celular.
Fósforo	Actua sobre o metabolismo das membranas celulares.
Iodo	Antisséptico.
Selénio	Promove a síntese de DNA e o crescimento celular. Antioxidante. Anti-inflamatório. Protege as células das radiações UVA e UVB.
Alumínio	Promove a cicatrização.
Cobre	Anti-inflamatório. Modulador do sistema imunológico.
Crómio	Activador enzimático.
Fluor	Intervém no fornecimento de energia aos queratinócitos.
Manganésio	Modulador do sistema imunológico.
Níquel	Estimula o desenvolvimento celular dos tecidos epiteliais.
Zinco	Antioxidante. Previne o envelhecimento. Favorece a cicatrização e a regeneração dos tecidos.
Sílica	Intervém na síntese do colagénio e da elastina. Intervém no metabolismo celular. Dermoabrasiva nas placas psoriáticas. Emoliente.

Os efeitos cutâneos provocados pelas águas termais poderão também dever-se, pelo menos em parte, à estimulação térmica da pele, induzida pela imersão em águas termais quentes (banhos termais) [3].

Na Dermatologia e na Cosmética têm ainda sido utilizadas lamas termais [6].

Nos subcapítulos seguintes apresentam-se os diferentes efeitos cutâneos que têm vindo a ser atribuídos às águas termais (e também a algumas lamas termais), incluindo os efeitos anti-irritante e de melhoria da barreira cutânea, anti-inflamatório, sobre a circulação sanguínea cutânea, imunomodulador, antioxidante, antipruriginoso, bactericida e antifúngico, queratoplástico/ queratolítico, sobre a hidratação, o sebo, o pH e o relevo da pele e os efeitos sensoriais.

#### 1.1.2.1. Efeito anti-irritante e de melhoria da barreira cutânea

Com o intuito de avaliar a eficácia de produtos na prevenção e/ou no tratamento da irritação cutânea são frequentemente utilizados testes de exposição ao sulfato de laurilo e sódio (SLS) [19]. O SLS é irritante quando aplicado na pele sobre oclusão, alterando a integridade da barreira cutânea. Deste modo, é possível verificar se um produto cosmético, aplicado sobre a pele antes da exposição ao SLS, é capaz de prevenir o efeito irritante desta substância. Caso o produto cosmético testado possua esta capacidade, poderá afirmar-se que melhora o estado da barreira cutânea, prevenindo a ocorrência de irritações. Estes testes permitem ainda avaliar se um produto cosmético é capaz de melhorar a irritação causada pelo SLS. Caso o produto cosmético testado possua esta capacidade, poderá afirmar-se que é anti-irritante e que promove a recuperação da barreira cutânea.

Encontram-se publicados estudos que demonstram a eficácia de algumas águas termais na diminuição da irritação cutânea induzida pelo SLS e, conseqüentemente, na melhoria da barreira cutânea. Por exemplo, Poelman *et al.* demonstraram que a água termal da *Avène* diminui a irritação cutânea provocada pelo SLS [20]. Hercogova *et al.* obtiveram resultados semelhantes quando estudaram os efeitos da água termal *Leopoldine* na irritação cutânea [21].

Outras águas mineralizadas também apresentaram eficácia na diminuição da irritação cutânea induzida pelo SLS e, conseqüentemente, na melhoria da barreira cutânea. Por exemplo, a água do mar (recolhida do Oceano Pacífico em São Francisco, EUA) e soluções aquosas contendo cloreto de sódio a 500 mM ou cloreto

de potássio a 10 mM melhoraram o estado da barreira cutânea após irritação provocada pelo SLS, em comparação com a água purificada [22]. Neste estudo, foram também testadas uma solução aquosa contendo cloreto de magnésio a 55 mM e uma solução aquosa contendo cloreto de cálcio a 10 mM, que, todavia, não provocaram uma melhoria da barreira cutânea. Denda *et al.* realizaram um estudo com vista a avaliar o efeito de soluções aquosas contendo quatro sais de magnésio diferentes e de soluções aquosas contendo várias proporções de sais de magnésio e de sais de cálcio na irritação cumulativa provocada pelo SLS em pele de ratinho [23]. Todas as soluções aquosas contendo sais de magnésio, nomeadamente cloreto de magnésio, lactato de magnésio e sulfato de magnésio melhoraram a barreira cutânea, à excepção da solução aquosa de di-hidrofosfato de magnésio. As soluções aquosas contendo diferentes proporções de sais de magnésio e de sais de cálcio também aceleraram a recuperação da barreira cutânea, mas apenas nos casos em que a razão entre as concentrações de cálcio e magnésio era inferior a 1 ( $[Ca^{2+}/Mg^{2+}] < 1$ ). Num outro estudo, uma água enriquecida em dióxido de carbono também diminuiu a irritação cutânea provocada pelo SLS [24]. Além disso, esta água provocou um aumento significativo do conteúdo lipídico do extracto córneo (EC), em particular, da fracção das ceramidas. Os autores do estudo sugeriram a hipótese da melhoria da barreira cutânea provocada por esta água ser devida ao aumento da concentração lipídica do EC, resultante da estimulação epidérmica da biossíntese das ceramidas.

Alguns estudos demonstram a eficácia da água termal da *Avène* e da água termal da *Uriage* na diminuição dos sinais do eritema, provocado por diferentes terapias ou doenças dermatológicas. A água termal da *Avène* diminuiu os primeiros sinais do eritema provocados pela terapia laser, nomeadamente as sensações de prurido, picadas e repuxamento [25]. Os autores referem que estes efeitos poderão ser devidos ao baixo grau de mineralização desta água termal (e, conseqüentemente, às suas propriedades hidratantes), a uma acção anti-inflamatória ou a ambos estes efeitos. Num outro estudo, o tratamento com a água termal da *Avène* após terapia laser provocou uma diminuição da temperatura da pele e uma diminuição da dor e da sensação de ardor [26]. Deste modo, a eficácia da água termal da *Avène* na diminuição das sensações desagradáveis provocadas pela terapia laser poderá ser atribuída à diminuição da temperatura da pele. A mesma água diminuiu a descamação provocada pelo tratamento da acne com ácido retinóico [27]. Assim, os autores deste estudo concluíram que esta água termal pode ser útil para melhorar a tolerância da pele acneica aos tratamentos com retinóides tópicos. No entanto, ainda neste estudo, a água termal da *Avène* não provocou qualquer efeito estatisticamente significativo a

nível do eritema e das sensações de ardor e prurido. A água termal da *Uriage* diminuiu todos os sinais clínicos subjectivos (sensação de picadas, desconforto, ardor e repuxamento) e objectivos (eritema, edema e descamação) associados à síndrome facial “pele vermelha” (devido a rosácea, terapia laser ou dermatite seborreica), com uma tolerância cutânea boa a excelente [28].

Algumas águas termais apresentam a capacidade de acelerar o tratamento das feridas, através da promoção da recuperação da barreira cutânea. O processo de cura das feridas cutâneas engloba várias etapas, nas quais se incluem a coagulação, a inflamação, a síntese de tecidos e a maturação. Num estudo *in vitro* foi demonstrado que soluções aquosas contendo boro, em concentrações compreendidas entre 0,5 e 10 µg/ml e manganésio, em concentrações compreendidas entre 0,1 e 1,5 µg/ml, provocam um aumento da migração dos queratinócitos (em cerca de 20%, em comparação com o controlo negativo) [29]. Os autores do estudo indicam que este efeito pode ser responsável pela promoção da recuperação da barreira cutânea e consequente aceleração da cura das feridas cutâneas que é observada com o tratamento com águas termais ricas em boro e manganésio. As metaloproteinases da matriz (MMP) estão envolvidas na migração dos queratinócitos e no processo de granulação dos tecidos durante a cura das feridas cutâneas [30]. Num estudo realizado por Chebassier *et al.*, soluções aquosas de boro com concentrações superiores a 0,5 µg/ml e soluções aquosas de manganésio com concentrações superiores a 0,2 µg/ml provocaram um aumento da secreção das metaloproteinases da matriz pro-MMP-9 e MMP-2. Assim, a eficácia das águas termais que contêm boro e/ou manganésio na recuperação da barreira cutânea pode ser devida à indução da secreção das metaloproteinases MMP-2 e MMP-9. Num outro estudo, a água termal da *Uriage* promoveu a diferenciação dos fibroblastos, avaliada através da determinação da alfa actina do músculo liso e da expressão da actina fibrilar [31]. Além disso, aumentou a contractilidade celular, determinada através da medição de forças isométricas e induziu a síntese do colagénio. Assim, os resultados deste estudo sugerem que a água termal da *Uriage* tem um papel benéfico a nível da recuperação da barreira cutânea, podendo ser útil no tratamento complementar das feridas.

### 1.1.2.2. Efeito anti-inflamatório

Matz *et al.*, numa revisão de conjunto realizada em 2003, referem que as águas termais, em especial as águas termais sulfúreas, apresentam efeitos anti-inflamatórios sobre a pele [3].

Num trabalho realizado por Boisnic *et al.*, a água termal da Avène inibiu a inflamação cutânea induzida pelo péptido intestinal vasoactivo (VIP), diminuindo o edema, a vasodilatação e a concentração do factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) [32]. Assim, os autores deste estudo referem que o efeito anti-inflamatório exercido por esta água termal se deveu, em primeiro lugar, ao bloqueio do VIP (ou do seu receptor) ou à antagonização dos efeitos neurogénicos do VIP e, conseqüentemente, à inibição da vasodilatação. O efeito vasodilatador, por sua vez, diminuiu a extensão do processo de extravasão das células inflamatórias, provocando uma diminuição do edema e da inflamação.

Além dos efeitos anti-inflamatórios observados a nível da pele, algumas águas termais têm apresentado efeitos anti-inflamatórios a nível da mucosa intestinal, quando ingeridas. Por exemplo, a administração oral de água termal da Avène foi eficaz no alívio da inflamação intestinal em doentes com dermatite atópica [33]. Num estudo realizado *in vitro* por Ortega *et al.*, uma outra água termal (não especificada no estudo) diminuiu a inflamação de células da mucosa intestinal [34]. Estes trabalhos confirmam a capacidade que algumas águas termais apresentam para exercerem efeitos anti-inflamatórios, apesar de estes efeitos não serem directamente extrapoláveis para o tecido cutâneo.

Matz *et al.* referem ainda que a imersão em águas termais quentes, como sucede nos banhos termais, pode também proporcionar efeitos anti-inflamatórios, induzidos por estimulação térmica da pele [3]. Estes autores apresentam estudos experimentais realizados em animais, nos quais a estimulação térmica da pele (através de banhos quentes ou da aplicação directa de calor) demonstrou prevenir o desenvolvimento crónico e proliferativo da inflamação. Tem sido sugerido que estes efeitos poderão ser atribuídos ao aumento da secreção de cortisol e de catecolaminas, provocado pelo aumento da temperatura corporal.

### 1.1.2.3. Efeito sobre a circulação sanguínea cutânea

A aplicação de água termal *La Léchère* sobre a pele diminuiu a temperatura da pele e aumentou a circulação sanguínea cutânea (determinada por laser-Doppler) [35]. Todavia, quer o mecanismo de acção que justifica este efeito, quer o seu potencial terapêutico, não se encontram ainda esclarecidos.

Algumas lamas termais de composições diversas também demonstraram activar a circulação sanguínea cutânea (determinada por laser-Doppler), imediatamente após a sua aplicação sobre a pele [36]. Importa salientar que este efeito foi mais intenso com a lama termal testada que era rica em enxofre. Deste modo, as águas ou lamas termais ricas neste elemento poderão ser particularmente activas na estimulação da circulação cutânea.

### 1.1.2.4. Efeito imunomodulador

A pele constitui uma importante barreira do organismo contra as agressões do ambiente externo. Além de representar uma barreira física, a pele constitui um importante órgão imunitário activo, que protege o corpo das agressões provocadas pelas toxinas, organismos patogénicos e deformações físicas [37]. As respostas imunitárias cutâneas envolvem um conjunto de acções coordenadas exercidas pelas células da derme e da epiderme, em conjugação com uma ampla rede de citocinas.

As células de Langerhans constituem as principais células apresentadoras de antigénios da pele e apresentam um papel determinante no sistema imunitário, a nível periférico [37]. Algumas águas termais ou outras soluções aquosas mineralizadas demonstraram a capacidade de modular a actividade das células de Langerhans. Por exemplo, num estudo *in vitro*, a água termal de *La Roche-Posay* provocou uma diminuição das propriedades migratórias das células de Langerhans [38]. Uma solução aquosa altamente mineralizada, obtida a partir de um processo de concentração de água do Mar Morto, provocou uma diminuição irreversível do número de células de Langerhans, quer em pele da orelha de ratinho, quer em pele humana [39]. Num outro estudo, os iões de magnésio inibiram a capacidade das células de Langerhans para apresentarem antigénios, quer *in vivo*, quer *in vitro* [3].

Na epiderme, a produção de citocinas conduz ao recrutamento de uma grande variedade de células inflamatórias para o tecido cutâneo, assim como a activação

destas células [37]. Valitutti *et al.* demonstraram que as águas termais sulfúreas apresentam um efeito inibidor da proliferação dos linfócitos T, induzida por diferentes mitogénios, e diminuem a produção de interleucina-2 (IL-2) [40]. Além disso, verificaram que o principal elemento responsável por este efeito era o sulfureto de hidrogénio (H<sub>2</sub>S) e que este efeito era dose-dependente. Num estudo conduzido por Ortega *et al.*, uma água termal provocou uma diminuição dos níveis de IL-1β e de IL-8 em células Caco-2, cujo estado inflamatório tinha sido previamente induzido por citocinas pró-inflamatórias [34].

Jongh *et al.* demonstraram que o SLS provoca um aumento da concentração da IL-1α nas camadas superficiais do EC [41]. Ashida *et al.*, num estudo imuno-histoquímico conduzido em ratinhos, observaram que os níveis de IL-1α presentes na epiderme dos animais mantidos num ambiente com humidade relativa baixa (10%) eram significativamente superiores aos níveis de IL-1α presentes na epiderme dos animais mantidos num ambiente com elevada humidade relativa (80%) [42]. Assim, o efeito inibidor das águas termais na irritação cutânea induzida pelo SLS poderá dever-se a um efeito hidratante e conseqüente inibição da produção de IL-1α.

Os basófilos, os eosinófilos e os mastócitos exercem um papel importante a nível das alterações patológicas e fisiológicas relacionadas com os processos alérgicos e inflamatórios cutâneos [43]. Num estudo realizado por Joly *et al.*, a água termal da *Avène* inibiu a desgranulação de basófilos humanos e a libertação de histamina pelos mastócitos de ratinho [44]. Em estudos posteriores, esta água termal inibiu a libertação de histamina e de prostaglandina D2 pelos mastócitos de ratinho, induzida por antigénios ou pela substância P [43]. Esta inibição foi dependente do grau de diluição da água termal. Num outro estudo, verificou-se que a inibição da libertação de histamina pelos mastócitos de ratinho, induzida pela substância P, é devida ao conteúdo em cálcio e bicarbonato desta água termal [45]. No entanto, soluções aquosas contendo cálcio e bicarbonato nas mesmas concentrações em que estes iões se encontram naturalmente presentes na água termal da *Avène* não apresentaram os mesmos efeitos. Assim, esta água termal contém, provavelmente, outros elementos que também são responsáveis pela inibição da libertação de histamina que, todavia, ainda não foram identificados. A água termal da *Uriage* também inibiu a desgranulação dos mastócitos induzida pela substância P [46]. Além disso, a água termal da *Uriage*, num estudo *in vitro*, induziu a apoptose dos eosinófilos humanos [47]. Este processo assume um papel muito importante na resolução dos processos alérgicos crónicos. Quer a inibição da desgranulação dos mastócitos, quer a indução da apoptose dos

eosinófilos humanos, provocada pela água termal da *Uriage*, foram atribuídas ao seu conteúdo em cálcio.

Com o objectivo de investigar os mecanismos de acção responsáveis pela inibição da desgranulação dos mastócitos provocada pela água termal da *Avène* têm sido desenvolvidos alguns estudos. Num trabalho realizado por Cézanne *et al.* esta água termal aumentou a fluidez da membrana plasmática de fibroblastos de pele humana [48]. As interacções entre as proteínas e os lípidos da membrana plasmática condicionam a apresentação de proteínas membranares, incluindo receptores e antigénios, e a mobilidade de várias enzimas envolvidas em mecanismos de transporte e de regulação. Os autores deste estudo sugeriram que a água termal da *Avène* poderá modular a apresentação de receptores membranares, provocando, deste modo, a inibição da desgranulação dos mastócitos. Num outro estudo, a água termal da *Avène* provocou um aumento da concentração de cálcio citosólico livre e uma diminuição da libertação de cálcio pelos compartimentos celulares sequestradores de cálcio em células pituitárias GH3 (que constituem um modelo de células excitáveis) e em células de ovário de *hamster* (que constituem um modelo de células não excitáveis) [49]. Nas células excitáveis as variações de cálcio observadas foram atribuídas ao conteúdo em bicarbonato da água termal da *Avène*. No entanto, nas células não excitáveis, os efeitos observados a nível das concentrações de cálcio celulares não parecem ser devidos ao bicarbonato, pelo que deverão estar relacionados com a presença de outros elementos químicos nesta água termal. Todavia, permanecem desconhecidos os mecanismos de acção responsáveis pela actividade da água termal da *Avène* a nível do cálcio intracelular e a correlação entre este efeito e a inibição da libertação de histamina pelos mastócitos.

Matz *et al.* referem que uma ligeira hipertermia (de 38 a 39°C), provocada durante a imersão em águas termais quentes, apresenta um efeito destabilizador a nível das membranas dos lisossomas e estimula alguns mecanismos imunitários, como a migração das células fagocitárias [3].

Pelo exposto, os efeitos anti-inflamatórios e/ou os efeitos anti-irritantes, induzidos pela aplicação cutânea de águas termais, poderão estar relacionados com a inibição das funções das células de Langerhans, com a modulação da actividade funcional de alguns subtipos de linfócitos T, com o aumento ou diminuição da síntese e/ou libertação de diferentes citocinas [3,4] e/ou com a inibição da desgranulação dos basófilos e dos mastócitos.

As águas termais têm sido utilizadas com sucesso em afecções dermatológicas imuno-mediadas, como a psoríase e a dermatite atópica [3,4]. Na pele dos indivíduos com dermatite atópica encontram-se infiltrados linfócitos T CD4, sugerindo o envolvimento destas células na expressão da inflamação de índole alérgico relacionada com esta doença [50]. As células T CD4 dividem-se em dois subtipos principais, nomeadamente no subtipo Th1 (que produz IFN- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ ) e no subtipo Th2 (que produz IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13). A dermatite atópica é uma doença multifactorial, caracterizada por uma diminuição da resposta celular, mediada pelos linfócitos do subtipo Th1, e por um aumento da hipersensibilidade às IgE, mediada pelos linfócitos do subtipo Th2. Portalès *et al.* realizaram um estudo com vista a avaliar, *in vitro*, o efeito da água termal da *Avène* na produção de citocinas pelas células T CD4 (subtipos Th1 e Th2), utilizando células mononucleares obtidas a partir de sangue periférico de indivíduos saudáveis [50]. Neste trabalho foram ainda avaliados, *in vivo*, os efeitos clínicos e os efeitos a nível celular induzidos por uma cura de três semanas no centro termal da *Avène* em indivíduos com dermatite atópica. A água termal da *Avène* provocou um aumento da proliferação dos linfócitos, induzida por alguns mitogénios, aumentou a secreção de IL-2 e de IFN- $\gamma$  e diminuiu a produção de IL-4 nas células mononucleares de indivíduos saudáveis. A cura de três semanas no centro termal da *Avène* permitiu uma correcção do balanço entre a produção de citocinas mediada pelas células T CD4 do subtipo Th1 e a mediada pelas células T CD4 do subtipo Th2, que se encontra alterado em indivíduos com dermatite atópica.

O tratamento com água termal *Leopoldine*, durante quatro semanas, provocou, a nível da epiderme, uma diminuição do número de linfócitos T CD4 e CD8, do número de células de Langerhans CD1a+ e da produção da molécula de adesão intercelular-1 e da IL-8 pelos queratinócitos [51]. A nível da derme, esta água termal diminuiu a expressão dos linfócitos T CD4 e CD8. Neste estudo, a água termal *Leopoldine* provocou ainda uma redução do índice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). Os resultados deste trabalho sugerem que os efeitos benéficos desta água termal na psoríase poderão ser atribuídos a uma modulação da resposta imunitária.

As endorfinas beta desempenham um papel importante ao nível do sistema imunitário, exercendo efeitos imunossupressores. Ghersetich *et al.*, numa revisão de conjunto publicada em 2000, referem que a terapia com águas ou lamas termais pode provocar o aumento dos níveis de endorfinas plasmáticas beta [4]. Este efeito pode dever-se à estimulação térmica da pele proporcionada pelos banhos termais ou pela aplicação de lamas quentes, uma vez que os queratinócitos humanos, submetidos a

diferentes estímulos (como a radiação UV ou o aquecimento) podem produzir e libertar pró-opiomelanocortina, que constitui um precursor de diferentes endorfinas [3,4].

#### 1.1.2.5. Efeito antioxidante

Estudos publicados demonstram que algumas águas termais apresentam efeito antioxidante. Num destes estudos, uma água termal rica em selénio provocou uma diminuição da peroxidação lipídica e da morte celular induzidas pela radiação UVA em fibroblastos [52]. Num outro estudo, a água termal *La Roche-Posay* (rica em selénio) inibiu a peroxidação lipídica e diminuiu a incidência da carcinogénese da pele, induzida pela radiação UVB [53]. Assim, as águas termais ricas em selénio reforçam o sistema de defesa da pele contra os radicais livres, protegendo a pele dos efeitos nocivos das radiações UVA e UVB.

#### 1.1.2.6. Efeito antipruriginoso

Faílde *et al.* referem que algumas águas termais apresentam um efeito antipruriginoso [6]. Matz *et al.*, numa revisão de conjunto realizada em 2003, atribuíram este efeito às águas termais sulfúreas [3].

#### 1.1.2.7. Acção bactericida e antifúngica

Matz *et al.*, Ghersetich *et al.* e Faílde *et al.* referem que as águas termais sulfúreas apresentam propriedades antifúngicas e bactericidas [3,6,54]. Estes efeitos têm sido atribuídos ao ácido pentatiónico ( $H_2S_5O_6$ ) que se produz na pele através da interacção do enxofre com os radicais de oxigénio presentes nas camadas profundas da epiderme.

Encontram-se publicados outros estudos que demonstram que algumas águas termais apresentam um efeito bactericida, em especial contra o *Staphylococcus aureus* [55,56].

Matz *et al.* referem que uma ligeira hipertermia (de cerca de 38 a 39°C), provocada através da estimulação térmica da pele em banhos termais, pode também ser responsável pelos efeitos bactericidas das águas termais [3].

#### 1.1.2.8. Efeito queratoplástico/ queratolítico

Matz *et al.* também fazem referência ao facto das águas termais sulfúreas apresentarem um efeito queratolítico [3]. Ghersetich *et al.* e Faílde *et al.* indicam que este efeito se deve à interacção do sulfureto de hidrogénio (H<sub>2</sub>S) com a cisteína. O H<sub>2</sub>S em baixas concentrações promove a queratinização do tecido cutâneo (efeito queratoplástico) e, em elevadas concentrações, provoca um efeito queratolítico, através da proteólise da queratina [6,54].

#### 1.1.2.9. Efeitos sensoriais

Numa análise sensorial em que foram avaliados os efeitos provocados por quatro águas termais (água termal da *Avène*, de *La Roche Posay*, da *Vichy* e da *Uriage*), todos os produtos testados causaram uma sensação de frescura na pele [57]. Além disso, estas águas termais provocaram sensações de suavidade, elasticidade e conforto, de intensidade variável e dependente da respectiva mineralização. As águas termais de menor mineralização apresentaram efeitos de maior intensidade. Com o intuito de justificar os resultados obtidos, os autores sugeriram a hipótese das águas termais com menores valores de mineralização terem tensões superficiais mais elevadas. Deste modo, estas águas apresentariam uma espalhabilidade inferior à das águas termais com maior mineralização, pelo que a superfície cutânea de evaporação seria mais restricta e o período de tempo de evaporação seria mais prolongado. Consequentemente, o tempo de contacto entre a água termal e a pele seria superior, resultando em sensações de hidratação e de conforto da pele mais intensas.

Como se referiu anteriormente, algumas águas termais apresentam efeitos anti-irritantes. Estes efeitos, em alguns estudos, foram avaliados através de análise sensorial. Por exemplo, no estudo efectuado com vista a avaliar a eficácia da água termal da *Avène* no alívio do eritema induzido pela terapia laser, esta água provocou uma diminuição das sensações de prurido, picadas e repuxamento [25]. No estudo

que avaliou os efeitos da água termal da *Uriage* no síndrome facial “pele vermelha”, 80% dos indivíduos que integraram o ensaio referiram uma melhoria do estado de vermelhidão da pele e da sensação de picadas, 79% referiram uma melhoria do estado de hidratação da pele e 87% reportaram uma sensação calmante [28].

A água termal de *Saint Gervais*<sup>®</sup> levou à diminuição da temperatura da pele (-2°C) [58]. Além disso, os indivíduos que integraram o estudo referiram perceber uma sensação de frescura imediatamente após a aplicação cutânea desta água termal.

#### 1.1.2.10. Efeito hidratante

A manutenção da hidratação do EC é fundamental para que a pele possa desempenhar adequadamente as suas funções de protecção de meio externo [59]. A pele desidratada encontra-se mais susceptível a sofrer lesões, que poderão resultar em doença dermatológica ou agravar um estado de doença preexistente. A influência da aplicação das águas e das lamas termais sobre a hidratação cutânea tem vindo a ser estudada.

Num estudo realizado por Elkhyatn *et al.*, a água termal de *Saint Gervais*<sup>®</sup> aumentou a hidratação cutânea, imediatamente após a sua aplicação sobre a pele seca de vários voluntários [58]. Além disso, provocou uma diminuição do valor do ângulo de contacto  $\theta$ , ou seja, aumentou a molhabilidade do EC.

Comacchi *et al.* realizaram um estudo com vista a avaliar os efeitos cutâneos provocados pelas lamas termais de *Montecatini Terme Spa*, após um único tratamento, em indivíduos com dermatite seborreica [60]. Estas lamas termais provocaram um aumento da hidratação cutânea e uma diminuição da perda transepidérmica de água (TEWL). Num outro estudo, uma única aplicação de várias lamas termais diferentes também provocou um aumento da hidratação cutânea e uma diminuição da perda transepidérmica de água [36]. Assim, o tratamento com estas lamas termais, além de provocar um aumento do grau de hidratação da pele, melhorou o estado da barreira cutânea, uma vez que provocou uma diminuição da evaporação de água através da pele.

#### 1.1.2.11. Efeito sobre o sebo cutâneo

Algumas águas termais têm sido utilizadas no tratamento de doenças dermatológicas associadas a elevados níveis de sebo cutâneo. Ghersetich *et al.*, na revisão de conjunto anteriormente citada, referem que as águas termais sulfúreas apresentam propriedades detergentes [54]. Estas águas são eficazes na remoção do excesso de sebo das peles mistas e oleosas, sem, no entanto, induzir a deslipidização da pele e, assim, sem provocar a sua irritação.

Num estudo realizado por Carabelli *et al.*, as lamas termais de *Terme di Riccione*, que são sulfúreas, normalizaram os valores de sebo cutâneo de indivíduos com a pele seca e de indivíduos com a pele seborreica [61]. Num outro estudo, um único tratamento com lamas termais de *Montecatini Terme Spa* provocou uma diminuição do conteúdo de sebo cutâneo em indivíduos com dermatite seborreica [60].

Argenziano *et al.* estudaram o efeito de várias lamas termais no sebo cutâneo. Todas as lamas termais testadas diminuíram o valor do sebo cutâneo, imediatamente após o tratamento. No entanto, estes valores de sebo cutâneo regressaram aos valores basais uma hora após o tratamento, com todas as lamas termais testadas [36].

#### 1.1.2.12. Efeito sobre o pH da pele

O pH da superfície cutânea é encarado como um importante indicador funcional da pele, fundamental para o desempenho das funções primárias de defesa do invólucro cutâneo, nomeadamente bactericida e fungicida [59]. Os efeitos de algumas águas e lamas termais sobre o valor do pH cutâneo têm vindo a ser estudados.

Num estudo realizado por Elkhyatn *et al.*, a água termal de *Saint Gervais*<sup>®</sup>, aumentou o pH da pele, do valor basal de  $3,8 \pm 0,9$  (média  $\pm$  desvio padrão) para o valor de  $4,1 \pm 0,8$ , trinta minutos após a sua aplicação sobre a pele seca de vários voluntários [58]. Num estudo realizado por Carabelli *et al.*, as lamas termais de *Terme di Riccione*, que são sulfúreas, normalizaram os valores de pH cutâneo de indivíduos com a pele seca e de indivíduos com a pele seborreica [61]. Num outro estudo, um único tratamento com lamas termais de *Montecatini Terme Spa* provocou uma diminuição do pH cutâneo em indivíduos com dermatite seborreica [60].

*1.1.2.13. Efeito sobre o relevo cutâneo*

Os indivíduos submetidos a banhos em água do Mar Morto referem frequentemente uma sensação de suavidade da pele após estes tratamentos [62]. Ma'or *et al.* realizaram um estudo com vista a comprovar estes efeitos [63]. Neste estudo, um gel contendo uma solução concentrada de sais minerais do Mar Morto provocou uma diminuição da aspereza da pele, em comparação com um gel com composição idêntica ao primeiro, mas sem a solução concentrada de sais minerais do Mar Morto.

### 1.1.3. Usos

#### 1.1.3.1. *Dermatologia*

É frequente a utilização de águas e de lamas termais no tratamento de várias afecções do foro dermatológico [3,6]. Estes tratamentos são considerados eficazes e seguros, além de terem uma elevada aceitabilidade, uma vez que são realizados em locais aprazíveis, que promovem o bem-estar e a saúde geral dos indivíduos. De modo geral, não são conhecidos efeitos secundários provocados por estes tratamentos. No entanto, os tratamentos com águas termais devem ser encarados sob o ponto de vista complementar em relação aos tratamentos convencionais, não devendo ser considerados uma alternativa.

As águas e lamas termais têm sido utilizadas, principalmente, no tratamento da psoríase e da dermatite atópica [3]. No entanto, estes tratamentos também têm sido utilizados noutras doenças do foro dermatológico, como a dermatite seborreica, o acne, a dermatite de contacto, a ictiose, etc.

A eficácia do tratamento de doenças dermatológicas com águas termais deve-se, provavelmente, aos seus efeitos cutâneos, anteriormente citados [3,6]. Todavia, os mecanismos de acção que promovem estes efeitos cutâneos ainda não se encontram perfeitamente elucidados.

##### 1.1.3.1.1. Psoríase

O tratamento da psoríase pode ser efectuado através da utilização de terapias de imersão em águas termais (banhos termais) ou de terapias de associação de banhos termais com tratamentos com lamas termais [4]. No entanto, estes tratamentos, para que atinjam um elevado grau de eficácia, devem ser utilizados em associação com fototerapia. A terapia com banhos e/ou lamas termais em associação com fototerapia encontra-se indicada, principalmente, para o alívio das formas difusas da doença, em especial nos casos em que se verifica a ocorrência de prurido. As águas termais geralmente utilizadas no tratamento da psoríase apresentam-se mesossalinas ou hipersalinas e ricas em enxofre, sílica, cloretos, sulfatos, sódio e cálcio [6].

Ghersetich *et al.*, Halevy *et al.* and Matz *et al.*, em três revisões de conjunto, referem vários estudos que demonstraram que as águas da região do Mar Morto são eficazes no tratamento da psoríase [3,4,64]. Frequentemente, os tratamentos com estas águas são associados à exposição diária aos raios UV solares. Alguns autores indicam que a água do Mar Morto potencia o efeito da radiação solar na pele psoriática. Segundo Faílde *et al.* este facto deve-se à capacidade que as águas hipersalinas apresentam de promover a secreção cutânea de ácido (4-imidazol)-3-acrílico, excretado através do suor [6]. Este composto, mais conhecido por ácido urocânico, absorve a radiação solar, pelo que o aumento da sua concentração resulta no aumento da sensibilidade da pele aos efeitos desta radiação.

Foram publicados vários estudos que indicam que os efeitos benéficos observados com estas terapias nos indivíduos com psoríase se devem, pelo menos em parte, aos minerais presentes na água do Mar Morto (como o brometo, o rubídio, o cálcio, o zinco, o magnésio e o potássio) [3]. Estes minerais ao penetrar na pele psoriática desempenham um papel importante a nível da proliferação e da diferenciação celular. Por exemplo, o magnésio constitui um factor limitante na activação da adenil-ciclase na epiderme e, conseqüentemente, na produção do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). A diminuição do cAMP e o aumento do monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) provoca um aumento da proliferação celular, que é a principal característica da psoríase. Além disso, foi demonstrado que o magnésio inibe a síntese de algumas poliaminas que estão envolvidas na patogénese da psoríase. Como se referiu anteriormente, os iões de magnésio inibem a capacidade das células de Langerhans para apresentarem antígenos. A água do Mar Morto é ainda rica em enxofre, pelo que é capaz de induzir variados efeitos cutâneos, nomeadamente anti-inflamatórios e imunomoduladores.

Num estudo realizado por Costantino *et al.*, vários indivíduos com psoríase foram submetidos ao tratamento com água termal de *Stabia in Castellammare* (rica em cloretos, enxofre e bicarbonatos) que consistia em banhos de imersão em associação com a aplicação de lamas termais, durante doze dias consecutivos [65]. Foi observada uma diminuição do prurido e do índice de PASI.

Como se referiu anteriormente, o tratamento com água termal *Leopoldine*, durante quatro semanas, provocou, uma diminuição do índice PASI [51]. Além disso, neste estudo, a água termal testada provocou uma modulação da resposta imunitária, pelo que o benefício observado a nível da psoríase poderá dever-se aos efeitos a nível do sistema imunitário.

Em todo o mundo, muitas outras águas termais têm também apresentado eficácia no tratamento da psoríase, nomeadamente as águas termais de *Terme delle Dolomiti* e de *Comano spa*, em Itália, de *Prolom Banja*, na Sérvia, de *Thermal Spring Sanatorium of Coal Mine Worker*, na China, de *Uniejow*, na Polónia e de *Blue Lagoon*, na Islândia [66-71].

#### 1.1.3.1.2. Dermatite atópica

Faílde *et al.* referem que as águas termais podem ser úteis no tratamento da dermatite atópica, diminuindo o prurido, a insónia, o consumo de corticosteróides, a liquenificação e a incidência de recidivas nos seis meses que sucedem o tratamento [6]. Salientam ainda que as águas termais mais utilizadas na dermatite atópica são, geralmente, hipossalinas ou fracamente mineralizadas, não sulfúreas e cálcicas.

O tratamento com água termal de *Kusatsu* pode ser útil no alívio dos sintomas cutâneos de dermatite atópica, em particular nos casos de exacerbações agudas, uma vez que esta água exerce uma acção bactericida contra o *Staphylococcus aureus* [56]. Inoue *et al.* atribuem este efeito à coexistência, nesta água termal, de iões de manganésio e de iodeto em meio aquoso ácido (valores de pH compreendidos entre 2 e 3).

Um trabalho de revisão de Halevy *et al.* cita vários estudos que demonstram a eficácia das águas da região do Mar Morto no tratamento da dermatite atópica [64]. É de salientar que, em alguns destes estudos, o tratamento de imersão nestas águas foi efectuado em associação com a exposição à radiação solar.

A dermatite atópica constitui a principal indicação da água termal da *Avène* [55]. A eficácia desta água termal no tratamento da dermatite atópica encontra-se demonstrada em vários estudos clínicos, histológicos, microbiológicos e imunológicos. Por exemplo, no estudo realizado por Portalès *et al.* a água termal da *Avène* permitiu modular a resposta imunitária mediada pelos linfócitos do subtipo Th1 e pelos linfócitos do subtipo Th2, que se encontra alterada nos indivíduos com dermatite atópica [50]. Num outro estudo, a administração oral de água termal da *Avène* foi eficaz no alívio da inflamação intestinal em indivíduos com dermatite atópica [33].

#### 1.1.3.1.3. Outras doenças do foro dermatológico

As águas termais e/ ou as águas do mar têm permitido o tratamento ou, pelo menos, a diminuição da sintomatologia de outras doenças do foro dermatológico além da psoríase e da dermatite atópica [3].

Matz *et al.* afirmam que as águas da região do Mar Morto, preferencialmente em associação com fototerapia, são eficazes no tratamento da dermatite seborreica, uma vez que apresentam propriedades anti-inflamatórias, queratolíticas e bactericidas, além de provocarem uma diminuição do sebo cutâneo [3]. Como se referiu anteriormente, Comacchi *et al.* realizaram um estudo com vista a avaliar os efeitos cutâneos provocados pelas lamas termais de *Montecatini*, após um único tratamento, em indivíduos com dermatite seborreica [60]. A hidratação cutânea aumentou e a perda transepidermica de água, o sebo e o pH diminuíram. Assim, estas lamas termais são úteis no tratamento da dermatite seborreica.

Matz *et al.* indicam ainda que algumas águas termais, em especial as que contêm elevadas quantidades de cloreto de sódio, são úteis no tratamento sintomático da ictiose, principalmente nos casos refractários aos tratamentos clínicos convencionais [3]. Além disso, as águas termais ricas em enxofre podem ser úteis no tratamento da acne, das úlceras infectadas, da pitiríase versicolor, da *tinea corporis* e da *tinea capitis*, uma vez que apresentam propriedades bactericidas e antifúngicas. As águas termais podem também ser úteis no tratamento do prurido, do líquen plano e da rosácea.

Halevy *et al.* fazem referência à eficácia da utilização das águas da região do Mar Morto, preferencialmente em associação com fototerapia, no tratamento do vitiligo, da acne vulgaris, do eczema desidrótico, do líquen plano, da ictiose, da parapsoríase, da micose fungóide (grau I), da pitiríase rubra pilar, da urticária pigmentosa, da necrobiose lipóidica, do escleroderma, da alopecia areata, do líquen esclero-atrófico e do granuloma anular [64].

### 1.1.3.2. *Cosmética*

As evidências de que as águas termais, as lamas termais e também algumas águas do mar, em especial do mar Morto, provocam efeitos benéficos a nível cutâneo levaram à sua comercialização na forma de vaporizadores e/ou incorporadas em diversos produtos cosméticos e de higiene corporal [6,62].

No mercado português encontram-se comercializadas variadas marcas de produtos cosméticos que contêm água termal na sua composição. São exemplos destas a *Avène*, a *Uriage*, a *Vichy*, a *La Roche-Posay*, comercializadas em farmácia, a *Biotherm*, disponibilizada em perfumarias e a *Sothys*, comercializada por profissionais de Estética.

Segundo *Fáilde et al.* as águas termais são utilizadas na cosmética com o objectivo de melhorar a hidratação, a flexibilidade e a elasticidade da pele, mas também com vista a alcançar um efeito anti-inflamatório, calmante, dessensibilizante, cicatrizante e antioxidante [6].

A rotulagem do vaporizador da água termal da *Avène* indica que esta água possui propriedades calmantes e anti-irritantes, pelo que está particularmente indicada para o cuidado das peles sensíveis, hipersensíveis, alérgicas e irritadas [12]. Na rotulagem é ainda referido que esta água termal permite suavizar a pele após um tratamento acneico, após o barbear e após a depilação e a pele que apresenta eritema solar ou eritema da fralda ou qualquer outro tipo de irritação. No que se refere à água termal de *La Roche-Posay*, a rotulagem do vaporizador indica que esta água termal é antioxidante, suaviza e descongestiona a pele, pelo que constitui um cuidado essencial da pele intolerante, suaviza a pele agredida pelos factores exógenos (como a exposição ao sol, a alguns tratamentos dermatológicos irritantes, etc) e previne o envelhecimento cutâneo [13]. A rotulagem da água termal da *Vichy* afirma que esta água termal suaviza a pele sensível e reforça as defesas da pele [14]. Segundo a rotulagem do vaporizador de água termal da *Uriage*, esta água distingue-se pela sua isotonicidade natural, respeitando o equilíbrio osmótico das células da epiderme, além de suavizar, atenuar a vermelhidão, hidratar e reforçar a protecção natural da pele [15].

As lamas termais também têm vindo a ser utilizadas na área da Cosmética, quer através da sua aplicação directa sobre a pele, quer através da sua incorporação em produtos cosméticos [6].

Em todo o mundo, encontram-se ainda comercializadas cerca de 40 marcas de produtos cosméticos contendo água do Mar Morto ou apenas concentrados minerais obtidos a partir desta água [62]. Os benefícios da sua aplicação cutânea são conhecidos desde a antiguidade e alguns estudos científicos já demonstraram que é capaz de melhorar o relevo cutâneo.

Recentemente, têm ainda sido estudados o plâncton termal, as algas e as cianobactérias presentes nas águas termais [6]. Estes derivados termais, além de apresentarem uma mineralização elevada, parecem ser ricos em vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis e em fitoesteróis, que poderão ser benéficos para a pele.



## **1.2. *Biometria cutânea***

No contexto da Dermatologia e Cosmética, a biometria cutânea é uma técnica que nasceu da aplicação de métodos biofísicos (bioengenharia), permitindo o estudo das características biológicas, mecânicas e funcionais da pele através da medição objectiva e rigorosa de determinadas variáveis, por métodos cientificamente comprovados e não-invasivos [59].

A biometria cutânea tem possibilitado o estudo das características da pele e a avaliação da eficácia dos produtos cosméticos [59,72]. Neste contexto, importa salientar que a legislação referente aos produtos cosméticos e de higiene corporal, actualmente em vigor, exige aos responsáveis pela colocação de produtos cosméticos no mercado que possuam provas dos efeitos reivindicados para os produtos [73]. A avaliação da eficácia de produtos cosméticos por biometria cutânea é mais exacta e precisa em comparação com a análise dos efeitos dos produtos avaliada pelos próprios consumidores ou por apreciação clínica meramente visual [72].

Encontram-se publicadas *guidelines* que estabelecem as condições técnicas e ambientais que devem ser cumpridas nos ensaios que utilizam métodos biofísicos de avaliação da superfície cutânea [72].

De seguida apresentam-se os métodos biofísicos mais citados pela comunidade científica para avaliar a hidratação cutânea, a perda transepidérmica de água, os lípidos cutâneos, o pH cutâneo, as propriedades mecânicas da pele, o relevo da pele, a cor da pele e a circulação cutânea. Refere-se com maior detalhe os aparelhos que foram utilizados na parte experimental da presente dissertação.

### **1.2.1. Hidratação cutânea**

Uma das principais funções da pele, em que o EC assume um papel fundamental, é a protecção do meio externo – “funções de barreira” [59]. É esta propriedade que permite evitar perdas de água e, assim, a manutenção do conteúdo hídrico dos tecidos vivos. Para que o EC possa desempenhar adequadamente esta função, o seu conteúdo em água deve manter-se acima dos 10%, donde se infere que conteúdos hídricos inferiores elevam o risco de lesão por agentes externos. A hidratação cutânea é afectada pelas necessidades endógenas, pela perda de água transepidérmica, pelo filme hidro-lipídico do EC e por factores exógenos, como a

humidade ambiental. O filme hidro-lipídico do EC é composto por água, constituintes higroscópicos designados por Factores Humectantes Naturais (que têm a capacidade de fixar água) e por constituintes lipídicos (que exercem um efeito oclusivo).

Encontram-se disponíveis diversos métodos que permitem a avaliação da hidratação cutânea [74,75]. Os métodos electrométricos são os que apresentam maior sucesso, devido à sua fiabilidade e facilidade de operação. Dentro deste grupo, a avaliação da capacitância, através da sonda *Corneometer*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), constitui actualmente o método biométrico mais utilizado para aferir o grau de hidratação cutânea (Figura 1-5).

A medição da capacitância baseia-se na diferença entre a constante dielétrica da água (que é igual a 81) e a de outras substâncias (cujo valor de constante dielétrica é, na maioria dos casos, inferior a 7) [75]. A medição é efectuada através da colocação da cabeça da sonda, onde se encontram dois circuitos paralelos (condensador), num plano paralelo à superfície cutânea [74]. Durante a medição, um campo eléctrico penetra na pele e permite a determinação da diferença entre constantes dielétricas [75]. A modificação da capacitância registada pelo *Corneometer*<sup>®</sup> em contacto com o EC é função do conteúdo em água deste último. Os valores de hidratação do estrato córneo são expressos em unidades arbitrárias (UA).

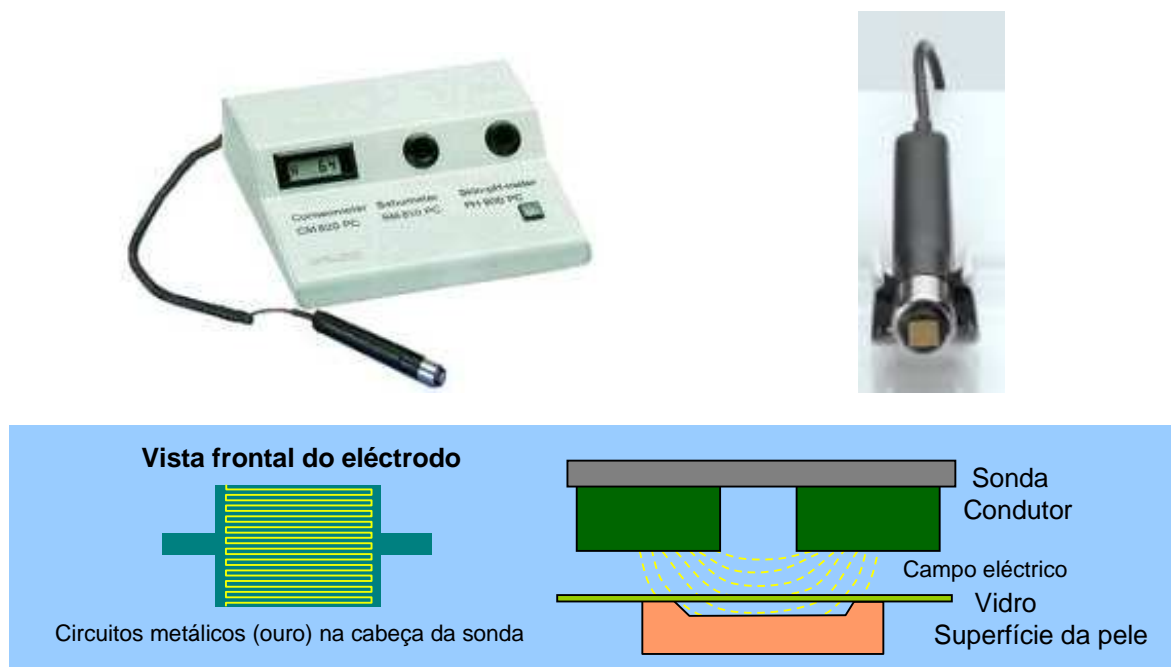


Figura 1-5 – Sonda para determinação da hidratação cutânea (*Corneometer*<sup>®</sup>).

Encontram-se publicados vários estudos que demonstram a utilização do *Corneometer*<sup>®</sup> na avaliação do efeito hidratante de vários produtos para aplicação cutânea [76-79].

### 1.2.2. Perda transepidérmica de água

O conteúdo hídrico das camadas profundas da epiderme é muito elevado comparativamente ao do EC, o que resulta num gradiente difusional que se estabelece entre os tecidos normalmente hidratados e o EC em contacto com o meio ambiente [59]. O grau de perda de água pela epiderme é função das condições ambientais e da integridade da barreira cutânea. Assim, a medição da perda transepidérmica de água constitui um importante indicador das funções de barreira do EC.

A avaliação da perda transepidérmica de água pode ser realizada através da medição do fluxo de vapor à superfície da pele com, por exemplo, o aparelho *Evaporimeter*<sup>®</sup> *EPI* (ServoMed, Estocolmo, Suécia) ou com o *Tewameter*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) (Figura 1-6) [74,80]. O princípio de medição deste parâmetro baseia-se na lei de difusão de Fick, que define a massa de água transportada por unidade de superfície cutânea, num determinado período de tempo. Assim, o fluxo de vapor à superfície cutânea pode ser determinado através de uma sonda colocada à superfície da pele, que consiste num cilindro oco contendo dois pares de sensores de temperatura e humidade. O gradiente resultante é analisado por um microprocessador e os resultados são expressos em g/m<sup>2</sup>/h.



Figura 1-6 – Sonda para determinação da TEWL (*Tewameter*<sup>®</sup>).

Encontram-se publicadas *guidelines* para a medição da perda transepidérmica de água, estabelecidas pelo “Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis” [19].

Os produtos dermocosméticos podem melhorar, manter ou prejudicar o estado da barreira cutânea, o que se traduz em valores de perda de água transepidérmica menores, iguais ou maiores, respectivamente [74]. Assim, a medição da perda transepidérmica de água permite determinar os efeitos destes produtos a nível da barreira cutânea. Têm sido conduzidos diversos estudos que ilustram a elevada aplicabilidade desta metodologia [78,79,81,82].

A medição da perda transepidérmica de água constitui o método de eleição nos ensaios de avaliação da irritação cutânea, provocada, geralmente, pelo SLS [83,84]. Na base da eleição desta determinação no âmbito destes ensaios está o princípio de que a irritação da pele provoca uma interrupção da barreira cutânea que conduz ao aumento da perda de água transepidérmica. Encontram-se publicadas *guidelines* relativas aos ensaios de exposição ao SLS, estabelecidas pelo “Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis”. Têm sido realizados vários estudos que demonstram a eficácia anti-irritante de produtos para aplicação cutânea através deste tipo de ensaios [76,81,82,85-88].

### 1.2.3. Lípidos cutâneos

Como se referiu anteriormente, o filme hidrolipídico cutâneo é também constituído por lípidos, que resultam, na sua maioria, da produção de sebo pelas glândulas sebáceas [59,89]. Na espécie humana, as glândulas sebáceas localizam-se sobretudo na face, couro cabeludo e nas porções superiores do tórax e do dorso [59]. Os lípidos desempenham um papel fundamental na retenção de água a nível do EC, influenciando a hidratação, a elasticidade e plasticidade cutâneas e as funções de barreira da pele [74].

Com vista à determinação quantitativa dos lípidos cutâneos foram desenvolvidos vários métodos, nos quais se incluem o de extracção por solventes, o método gravimérico, o *Seb-U-Tape*<sup>®</sup>, entre outros [74]. O método mais utilizado actualmente para análise da fracção lipídica da superfície cutânea designa-se por *Sebumeter*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) e baseia-se no método do vidro opalescente, desenvolvido por Schaefer (Figura 1-7). O princípio deste método

consiste no aumento da transparência de um vidro opaco por aplicação de uma substância gorda [89]. No *Sebumeter*<sup>®</sup> a placa de vidro foi substituída por uma fita de plástico opaca especialmente concebida para o efeito, a qual se torna progressivamente mais transparente à medida que absorve lípidos durante cerca de 30 segundos. A variação da transparência e, portanto, o doseamento lipídico, é avaliada por fotometria e o valor respectivo é expresso em  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  de pele analisada.

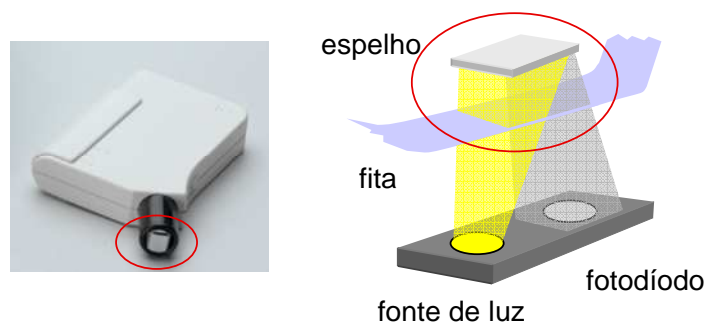


Figura 1-7 – Sonda para determinação do sebo cutâneo (*Sebumeter*<sup>®</sup>).

Têm sido publicados diversos estudos que avaliam os efeitos de produtos aplicados sobre a pele na quantidade de lípidos cutâneos, utilizando esta metodologia [60,61,78].

#### 1.2.4. pH cutâneo

O pH da superfície cutânea constitui um importante indicador funcional da pele (admite-se como intervalo de normalidade valores entre 4,6 e 5,8), devendo-se, maioritariamente, à produção de ácido láctico, um produto do metabolismo celular [59]. Este pH ácido é fundamental para o desempenho das funções primárias de defesa do invólucro cutâneo, nomeadamente bactericida e fungicida [59,90]. Assim, um produto dermocosmético aplicado sobre a pele não deve alterar o pH fisiológico.

Foram já desenvolvidos vários métodos para a determinação do pH da pele, nos quais se incluem métodos colorimétricos, métodos de avaliação da capacidade tampão e métodos potenciométricos [74]. Estes últimos, baseados nos princípios da potenciometria clássica, revelaram bons resultados, pelo que têm sido generalizadamente utilizados. Por exemplo, o *Skin-pH-Meter*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) consiste num eléctrodo de vidro de membrana plana que, em

contacto com a pele, permite a determinação do valor de pH de forma precisa, simples e rápida [90].

#### 1.2.5. Propriedades mecânicas da pele

As propriedades mecânicas da pele, quer no que se refere à sua elasticidade, quer no que respeita à sua plasticidade, são determinadas pela hipoderme, pela derme e pela epiderme [59,74]. Nesta última camada da pele, o EC assume um papel importante, que é conferido pelo seu teor em lípidos, água, substâncias hidrossolúveis e queratina.

Têm sido desenvolvidos variados métodos com vista à avaliação das propriedades mecânicas da pele, que incluem testes de tensão, testes de torção, testes de elevação, testes de indentação, testes de vibração e testes de sucção [74].

Nos testes de tensão e nos testes de torção é aplicada uma força paralela à superfície cutânea, que, no primeiro caso, provoca a sua extensão e, no segundo caso, a sua rotação [74]. Dentro dos testes torsionais, inclui-se a sonda *Frictiometer*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) [91]. De acordo com o fabricante, esta sonda permite determinar o grau de suavidade da pele, já que, quanto mais suave for a superfície de medição, menor é a força necessária para induzir a sua rotação.

Nos testes de elevação e nos testes de indentação é aplicada uma força vertical na superfície cutânea, que, no primeiro caso, provoca a sua elevação e, no segundo caso, a sua depressão [74]. A amplitude destas deformações é, posteriormente, avaliada, permitindo caracterizar as propriedades mecânicas da pele.

Os testes de vibração consistem na transmissão de vibrações à superfície cutânea, cuja propagação é transformada em sinais eléctricos e, de seguida, quantificada [74]. Dentro destes testes, inclui-se o *Reviscometer*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), que se baseia na determinação do tempo decorrido entre a transmissão e a recepção da vibração, que é função das propriedades elásticas da pele [92].

Nos testes de sucção, em que se inclui o *Cutometer*<sup>®</sup> (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), a pele é aspirada para o interior de uma sonda e depois libertada [74,93]. Este teste permite obter curvas de deformação da pele, que podem ser sujeitas a uma

extensa interpretação matemática, originando variáveis como a deformação total, elástica e plástica, o retorno elástico, etc.

Encontram-se publicadas *guidelines* para a medição das propriedades mecânicas da pele, estabelecidas pelo EEMCO (*European Group on Efficacy Measurement of Cosmetic and other Topical Products*) [94,95].

Paye *et al.* realizaram um estudo com vista a comparar a eficácia dos métodos *Cutometer*<sup>®</sup> e *Reviscometer*<sup>®</sup> na avaliação da pele desidratada pelo uso continuado de um sabão alcalino e, posteriormente, irritada com SLS ou hidratada com uma loção [96]. Ambos os métodos permitiram detectar diferenças estatisticamente significativas na pele desidratada pelo uso continuado de um sabão alcalino. Na pele posteriormente irritada com SLS ou hidratada com uma loção quer o *Reviscometer*<sup>®</sup>, quer o *Cutometer*<sup>®</sup>, permitiram observar diferenças antes e após estes tratamentos, mas estas foram estatisticamente significativas apenas com a primeira sonda. Este estudo permitiu concluir que o *Reviscometer*<sup>®</sup> parece ser um método mais sensível do que o *Cutometer*<sup>®</sup>. Além disso, neste estudo concluiu-se que as propriedades mecânicas da pele parecem estar intimamente relacionadas com o seu grau de hidratação.

Além de permitirem avaliar as propriedades mecânicas da pele, estes testes permitem avaliar a eficácia de produtos cosméticos [74].

#### 1.2.6. Relevo da pele

A superfície cutânea apresenta um relevo característico, que resulta da organização tridimensional da epiderme, derme e hipoderme [97]. O relevo da pele engloba o micro-relevo (rede de pequenas linhas, visíveis a olho nu em algumas zonas da pele) e as rugas.

A análise da topografia cutânea, isto é, a possibilidade de quantificar a presença de rugas ou de outras deformações à superfície da pele, reveste-se de um interesse particular na perspectiva da avaliação objectiva da eficácia dos produtos cosméticos, em especial, dos produtos “anti-rugas” [74].

Têm sido desenvolvidos vários métodos biofísicos para analisar o relevo da pele [74,97]. Alguns destes métodos baseiam-se na análise de réplicas da pele, obtidas a partir da aplicação de substâncias adesivas (resinas do tipo epoxi/silicones)

sobre a superfície cutânea. As réplicas da pele (ou as correspondentes contra-réplicas) podem depois ser avaliadas por perfilometria mecânica, perfilometria óptica ou por métodos *shadow casting* (que se baseiam na avaliação de sombras formadas pelo relevo) [97].

Outros métodos permitem a análise da topografia cutânea efectuada directamente sobre a pele. Dentro destes métodos incluem-se os que utilizam macrofotografias, obtidas com câmaras em condições de luz especialmente adaptadas para o efeito [74,97]. A densitometria de varrimento permite uma avaliação detalhada de macrofotografias, através da análise de diferentes densidades de grão contidas nas fotografias a preto e branco, as quais se relacionam directamente com as diferenças de reflexão de luz à superfície da pele [74]. O método *Skin Visiometer* (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) permite uma análise matemática extensa de imagens da pele, quer obtidas através da macrofotografia, quer provenientes de réplicas da pele analisadas opticamente [74,97].

Dentro dos métodos mais recentemente desenvolvidos que permitem avaliar o relevo da pele opticamente, através da digitalização de imagens da superfície cutânea, encontra-se o método designado por *Surface Evaluation of the Living Skin* (SELS) (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) [98]. Este método baseia-se na descrição gráfica da pele sob iluminação especial e posterior tratamento e avaliação da imagem, obtendo-se vários parâmetros que permitem uma descrição do relevo cutâneo. A imagem é obtida com o equipamento *Visioscan*<sup>®</sup> VC 98 (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), que é constituído por um sensor especial com alta resolução, uma objectiva, uma lâmpada UVA e duas lâmpadas especiais de halogéneo, dispostas de lados opostos, que iluminam a pele uniformemente.

Os vários métodos anteriormente descritos permitem a obtenção de diferentes parâmetros topográficos da pele [74,97]. Em concreto, o método SELS permite determinar os parâmetros descritos na Tabela 1-9.

Tabela 1-9 – Principais parâmetros topográficos da superfície cutânea, obtidos através do método SELS [98].

<i>Superfície</i>		Representa a extensão da zona da pele ondulada – topografia real – em comparação com a mesma superfície, tornada lisa por estiramento.
<i>Volume</i>		Representa a quantidade de líquido necessária para preencher a área até a altura média de todos os picos da ondulação da superfície cutânea.
<i>Energia</i>		É um indicador da homogeneidade da imagem, calculado através do número de repetições de combinações de cores de pixels vizinhos.
<i>Parâmetros SELS</i>	SEsc (descamação)	É um indicador do nível de secura do EC, obtido através da quantidade de pixels claros.
	SEr (aspereza)	É obtida através da quantidade de pixels escuros.
	SEw (rugosidade)	É calculada através da quantidade de rugas horizontais e verticais e é proporcional ao número e largura das rugas.
	SEsm (suavidade)	É calculada através da média da largura e da profundidade das rugas e é proporcional à largura e à forma das rugas.
<i>Parâmetros do micro-relevo</i>	R1 (amplitude)	É a distância entre o pico superior e o inferior.
	R2 (amplitude máxima)	É a maior amplitude do segmento analisado.
	R3 (amplitude média)	É a média das amplitudes de 5 segmentos sucessivos com a mesma largura.
	R4 (distância média)	É a distância média entre o perfil real e o perfil de referência (linha desenhada no pico mais elevado).
	R5 (desvio médio)	É calculado pela divisão da área entre o perfil real e o perfil médio pela altura média.

Encontram-se publicadas *guidelines* para a avaliação da topografia da superfície cutânea, estabelecidas pelo EEMCO [97].

### 1.2.7. Cor da pele

A cor da pele resulta da absorção e da reflexão selectiva de radiações com comprimentos de onda específicos [99]. Esta característica é determinada pela presença de diferentes cromóforos na pele, principalmente, pela melanina (que confere as tonalidades amarela a castanha), presente na epiderme, e pela hemoglobina (responsável pelas tonalidades azul e vermelha), presente na derme [99,100].

A determinação da cor da pele é importante para a sua caracterização, como para definir o fototipo, mas também para avaliar os efeitos de produtos cosméticos, como os despigmentantes, protectores solares e autobronzeadores [99]. Além disso, esta determinação pode ainda ser útil para avaliar quantitativamente o grau de eritema nos ensaios de avaliação da irritação cutânea, permitindo avaliar a eficácia de produtos anti-irritantes [99,100].

Encontram-se descritos vários métodos para a determinação da cor da pele [99,100]. Dentro destes métodos destacam-se os que se baseiam na reflectometria e na colorimetria.

Os métodos que utilizam a reflectometria subdividem-se em dois grupos principais. No primeiro grupo incluem-se os equipamentos *Minolta*<sup>®</sup> *spectrophotometer* (Minolta, Osaka, Japão) e *Zeiss*<sup>®</sup> *spectrophotometer* (Carl Zeiss, Inc., New York, Estados Unidos da América), que utilizam uma gama de radiações ampla (com comprimentos de onda do espectro do visível desde 350 nm a 800 nm). No segundo grupo incluem-se os equipamentos *Dermaspectometer*<sup>®</sup> (Cortex Technology, Hadsund, Dinamarca) e *Mexameter*<sup>®</sup> *MX16* (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), que utilizam apenas radiações com comprimentos de onda específicos, que correspondem aos cromóforos principais da pele. A hemoglobina apresenta um máximo de absorção específico, na zona verde (520-580 nm), e um mínimo de absorção, na zona vermelha, acima de 600 nm. Assim, devido ao aumento da quantidade de sangue num eritema, maior quantidade de luz verde é absorvida e menor quantidade reflectida. A melanina absorve em todo o espectro de absorção, não apresentando qualquer pico, mas, acima de 400 nm, mostra uma absorção descendente à medida que aumenta o comprimento de onda. Estes métodos permitem calcular o índice de eritema ( $E$ ) e o índice de melanina, através da quantidade de luz vermelha ( $I_{verm.}$ ) e de luz verde ( $I_{verde}$ ) reflectidas (Tabela 1-10). O *Dermaspectometer*<sup>®</sup> emite luz com dois comprimentos de onda diferentes (feixe de luz verde:  $\lambda = 568$  nm, feixe de luz vermelha:  $\lambda = 655$  nm) e o

*Mexameter*<sup>®</sup> com três comprimentos de onda [99] (feixe de luz verde:  $\lambda = 568$  nm, feixe de luz vermelha:  $\lambda = 660$  nm, feixe de luz infra vermelha:  $\lambda = 870$  nm).

Tabela 1-10 – Índices de eritema e melanina (adaptado de [100]).

Índice de Eritema	$E = 100 \times \log ( I_{verm}/I_{verde} )$
Índice de Melanina	$E = 100 \times \log ( 1/I_{verde} )$

Os colorímetros, de que são exemplos os *Minolta Chroma Meters* (Minolta, Osaka, Japão), emitem uma luz branca que corresponde a todas as bandas do espectro do visível. Estes aparelhos permitem a determinação exacta e precisa da cor da pele através da descrição espacial deste parâmetro segundo, por exemplo, o espaço de cor CIE (*Commission Internationale de l'Eclairage*) 1976  $L^*a^*b^*$  (Figura 1-8) [99,100]. O eixo  $L$  representa a claridade, o eixo  $b$  a escala cromática entre o azul e o amarelo e o eixo  $a$  a escala cromática entre o verde e o vermelho.

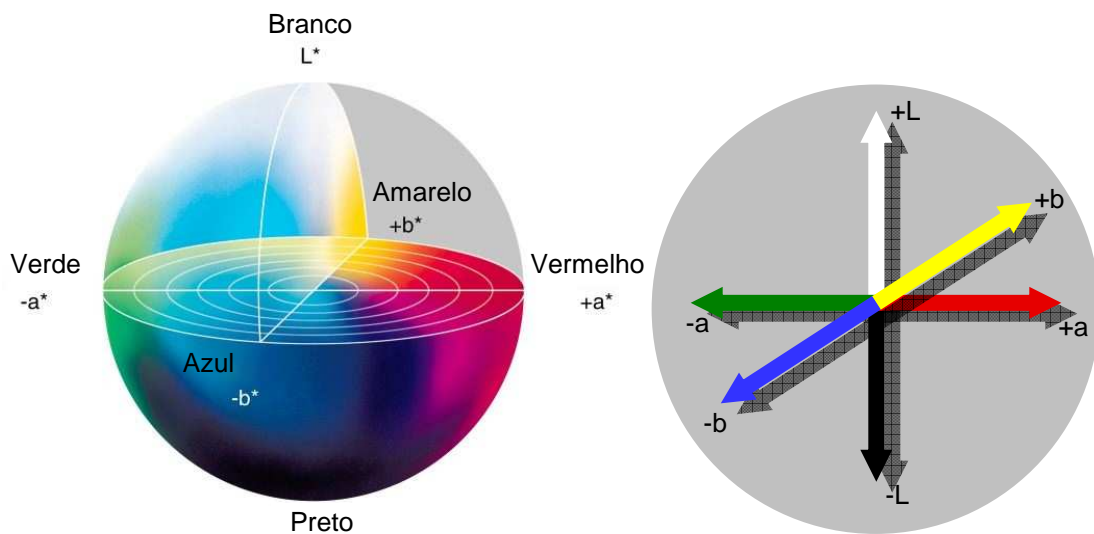


Figura 1-8 – Descrição espacial da cor segundo o espaço de cor  $L^*a^*b^*$ .

Encontram-se publicadas *guidelines* para a determinação da cor da pele, estabelecidas pelo EEMCO e pelo “*Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis*” [99,100].

### 1.2.8. Circulação sanguínea cutânea

A irrigação sanguínea da pele permite o aporte de nutrientes e de oxigênio a este tecido e o controlo da temperatura do corpo humano [101,102]. Na Figura 1-9 encontra-se representado o sistema vascular cutâneo [101]. Este é constituído por uma extensa rede de vasos sanguíneos, organizada paralelamente à superfície cutânea a três níveis: entre a derme papilar e a derme reticular, entre a derme e a hipoderme e na hipoderme. Veias e capilares perpendiculares à superfície cutânea estabelecem a ligação entre toda a rede vascular cutânea. O sistema vascular cutâneo é influenciado pelo sistema nervoso autónomo e por um conjunto alargado de factores, tais como estímulos emocionais ou sonoros, a posição ortostática, por nutrientes, fármacos, tabaco, etc [102].

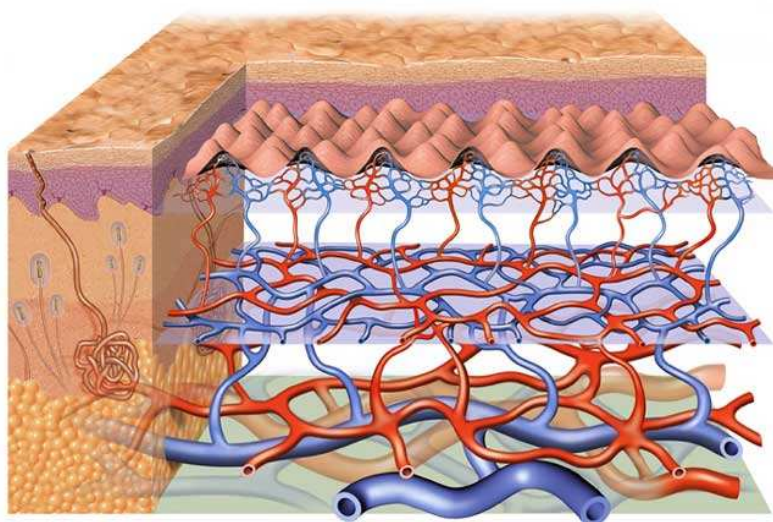


Figura 1-9 – Esquema representativo do sistema vascular cutâneo [101].

Têm sido desenvolvidos vários métodos biofísicos com vista a avaliar a circulação cutânea [102]. Inicialmente foram utilizados métodos que usavam lasers de hélio-neon e um cabo de fibra óptica que era fixado à superfície cutânea. Nestes métodos, o fluxo cutâneo era determinado num único ponto cutâneo, pelo que a variabilidade dos resultados obtidos era muito elevada. Mais recentemente foi desenvolvido um método designado por *Laser Doppler perfusion imaging (LPDI)*, que permitiu obviar este problema. Este método utiliza um varrimento X-Y de um feixe de luz numa área mais extensa de pele, originando uma imagem digital a duas dimensões que traduz o fluxo sanguíneo da área medida.

Encontram-se publicadas *guidelines* para a avaliação da circulação cutânea, estabelecidas pelo “Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis” [102].

Na área da Dermalogia a medição biométrica da circulação sanguínea cutânea é utilizada, principalmente, nos ensaios de avaliação de alergias e irritações cutâneas, com elevada sensibilidade e reprodutibilidade [102].



## **2. PARTE EXPERIMENTAL**



## **2.1. Introdução**

Conforme se apresentou anteriormente, algumas águas termais são capazes de induzir variados efeitos a nível da superfície cutânea, pelo que têm sido utilizadas na Dermatologia [3,6]. Em Portugal existem mais de uma dezena de estâncias termais que alegam que as suas águas possuem propriedades terapêuticas a nível das doenças de pele. O quimismo da maioria destas águas termais é semelhante.

Os efeitos cutâneos proporcionados pelas águas termais conduziram à sua utilização não só na Dermatologia, mas também na área da Cosmética. Neste âmbito, encontram-se comercializadas no mercado português várias linhas de produtos dermocosméticos que incluem na sua composição águas termais, em especial de origem francesa. Apesar de vários países europeus explorarem o potencial das suas águas para aplicação na área da Cosmética, em Portugal ainda não se encontram disponíveis produtos cosméticos contendo águas termais portuguesas.

As Termas de S. Pedro do Sul constituem a estância termal portuguesa com maior número de aquisições por ano. As suas águas têm sido utilizadas especialmente no tratamento de doenças das vias respiratórias e de afecções reumáticas e do aparelho musculo-esquelético. No entanto, estas águas apresentam uma composição físico-química semelhante à de muitas águas termais que são utilizadas no tratamento de doenças de pele e na área da Cosmética, o que motivou o interesse de estudar a aplicação desta água termal a nível da pele. Além disso, o facto de o potencial das águas termais portuguesas não ser explorado para aplicação na área da Cosmética, constituiu uma motivação adicional deste estudo. Deste modo, o objectivo da presente dissertação consiste no estudo dos efeitos cutâneos provocados pela água termal de S. Pedro do Sul (água termal de SPS), através de técnicas de biometria cutânea.

Como se referiu anteriormente, a hidratação cutânea assume um papel fundamental para o equilíbrio da pele, interferindo na manutenção das suas “funções de barreira” [59]. A diminuição da hidratação cutânea provoca um aumento do risco de lesão da pele, que pode resultar em desordens dermatológicas. Encontram-se publicados alguns estudos que demonstram o poder hidratante sobre a superfície cutânea de águas e lamas termais através de técnicas de biometria cutânea [36,58,60]. No primeiro ensaio realizado no âmbito da presente dissertação estudaram-se os efeitos de algumas águas termais comercializadas em Portugal (águas termais da *Avène*, da *Uriage*, de *La Roche-Posay* e da *Vichy*) e da água termal de SPS sobre a hidratação da superfície cutânea. A hidratação cutânea foi avaliada

antes e após uma única aplicação de cada produto testado, em vários períodos pré-estabelecidos entre os 30 minutos e as 5 horas.

O equilíbrio fisiológico da superfície cutânea exige, além de um grau de hidratação cutânea adequado, determinados níveis de sebo e de pH cutâneo. Algumas águas e/ou lamas termais demonstraram influenciar estes dois parâmetros característicos da pele [36,54,58,60,61]. A superfície cutânea apresenta ainda um relevo característico, que engloba o micro-relevo e as rugas [97]. A prevenção e/ ou o tratamento do envelhecimento cutâneo, através de produtos anti-rugas, é um dos principais objectivos na área da cosmética. Ma'or *et al.* demonstraram que os sais minerais da água do Mar Morto tornam a pele mais suave [63]. A rotulagem do vaporizador de água termal de *La Roche-Posay* refere que esta previne o envelhecimento cutâneo [13]. No âmbito da presente dissertação procedeu-se ao estudo dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas, duas vezes por dia, durante 28 dias consecutivos.

Várias águas termais apresentam propriedades anti-irritantes, sendo frequentemente utilizadas no tratamento de diferentes afecções do foro dermatológico [3,6,20-25,28-31]. As águas termais utilizadas na área da cosmética alegam possuir, principalmente, propriedades “suavizantes”, “calmantes” e/ou “anti-irritantes” [12-15]. No trabalho experimental desenvolvido no âmbito da presente dissertação avaliou-se ainda o efeito da água termal de SPS na irritação cutânea, provocada pelo sulfato de laurilo e sódio (SLS), através de determinações de perda transepidermica de água (TEWL).

Nos sub-capítulos seguintes apresentam-se os materiais e métodos, os resultados, a discussão e as conclusões dos ensaios conduzidos com vista ao estudo dos efeitos cutâneos provocados pela água termal de SPS.

## 2.2. *Materiais e Métodos*

### 2.2.1. Matérias-primas

A água termal de SPS foi colhida através de um furo com 500 metros de profundidade, situado no pólo das termas e que permite o acesso directo ao aquífero (Figura 2-1). Para proceder ao ensaio de avaliação dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas, a água termal foi acondicionada em vaporizadores idênticos (não identificados), com a capacidade de 250 ml.



Figura 2-1 – Recolha de água termal de S. Pedro do Sul através do furo.

Os vaporizadores das águas termais da *Avène*, da *Uriage*, de *La Roche-Posay* e da *Vichy* foram adquiridos na Farmácia Alírio de Barros (Porto, Portugal).

A glicerina 85% (m/m) foi adquirida à Fluka (Buchs, Switzerland).

O sulfato de laurilo e sódio, com um grau de pureza de 99%, foi adquirido à Sigma-Aldrich Chemie GmbH (Buchs, Switzerland). A partir deste produto foi preparada uma solução aquosa a 2% (m/v), utilizando água purificada.

2.2.2. Avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea, após uma única aplicação

O ensaio foi duplamente cego e incidiu em treze voluntários humanos (cinco homens e oito mulheres), saudáveis, de raça Caucasiana, com idades compreendidas entre os 21 e os 42 anos. Antes da execução experimental, todos os voluntários tomaram conhecimento pormenorizado acerca das metodologias do ensaio.

Para a execução do ensaio foi seleccionada uma área da pele do antebraço esquerdo de cada voluntário. A superfície cutânea do antebraço foi subdividida em 8 locais distintos, devidamente marcados, com uma área de 4 cm<sup>2</sup> cada (Figura 2-2). Os locais foram marcados partindo de uma distância de 5 cm do pulso e distando entre eles 2 cm, com o auxílio de um marcador de plástico (Figura 2-3). Os produtos foram codificados com numeração árabe e a sua distribuição em cada local de aplicação foi aleatorizada, utilizando uma tabela de números aleatórios [12].

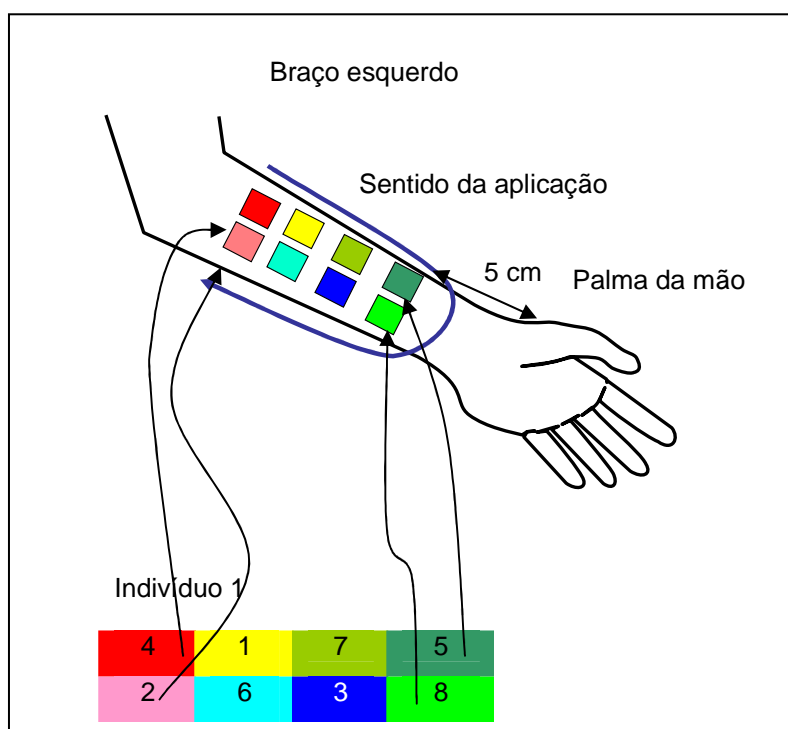


Figura 2-2 – Esquema representativo dos locais de aplicação no antebraço (exemplo para o Indivíduo 1).

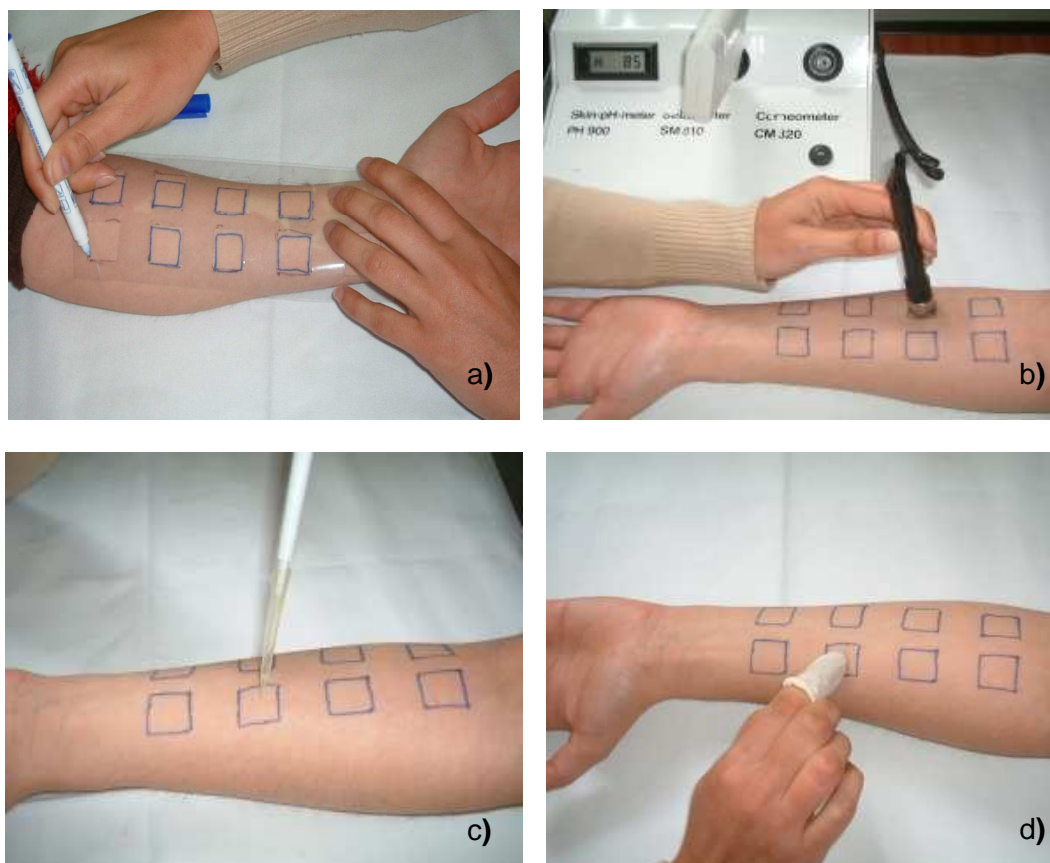


Figura 2-3 – Procedimento do ensaio: a) marcação dos locais no antebraço; b) leitura da hidratação cutânea; c) aplicação dos produtos a testar; d) distribuição do produto com dedeira, em movimentos circulares.

Num dos oito locais marcados não foi aplicado qualquer produto (controlo negativo) e nos restantes sete foram aplicadas as águas termais a testar, a água purificada e a glicerina a 85% (m/m) (controlo positivo). Foi aplicada sobre a pele do antebraço uma quantidade de 10  $\mu$ l de cada produto, no local respectivo, com pipeta automática (Figura 2-3). A amostra de cada produto foi, de imediato, distribuída com o dedo indicador através de 20 movimentos circulares, utilizando uma dedeira de luva (Figura 2-3).

As determinações da hidratação cutânea foram efectuadas com o Corneometer<sup>®</sup> CM820 (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) antes da aplicação (tempo 0) e ao final de 30, 60, 90, 120, 180, 240 e 300 minutos, pela ordem em que tinham sido aplicadas as amostras. Para efectuar as leituras a sonda foi aplicada perpendicularmente à superfície cutânea, a pressão constante, durante 1 segundo (Figura 2-3). As leituras foram efectuadas na zona central de cada local de aplicação, em triplicado. Entre cada leitura a sonda foi limpa com papel absorvente.

Durante as medições biométricas o investigador e o voluntário permaneceram na posição sentada, com o antebraço esquerdo deste último totalmente apoiado numa superfície plana. Os voluntários permaneceram na área em que estava a decorrer o ensaio durante os 300 minutos, em posição livre e com o antebraço descoberto. Não foram permitidas quaisquer refeições ou fumar durante este período de tempo.

Para proceder à avaliação dos resultados, o valor de hidratação obtido para cada produto, a cada tempo, foi subtraído do valor obtido no tempo zero (hidratação basal) e da variação da hidratação observada no controlo negativo, segundo a fórmula

$$VHP_t = (HP_t - HBP) - (HC_t - HBC)$$

, na qual:

$VHP_t$  – variação da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo (30, 60, 90, 120, 180, 240 ou 300 minutos);

$HP_t$  – hidratação observada no local em que foi aplicado cada produto, a cada tempo;

$HBP$  – hidratação basal no local em que foi aplicado cada produto;

$HC_t$  – hidratação observada no controlo negativo, a cada tempo;

$HBC$  – hidratação basal no controlo negativo.

Este cálculo permitiu anular os efeitos das variações ambientais nos valores de hidratação cutânea obtidos ao longo do ensaio.

2.2.3. Avaliação dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas

O ensaio englobou vinte e nove voluntários humanos de raça Caucasiana, saudáveis, incluindo seis homens e vinte e três mulheres, com idades compreendidas entre os 23 e os 53 anos.

Todos os voluntários receberam informação (oral e escrita) sobre todas as metodologias a utilizar durante o decorrer do ensaio, tendo dado o seu consentimento escrito para a realização das mesmas. Não foi permitida a utilização de qualquer produto cosmético nos antebraços durante todo o ensaio, à excepção de produtos de limpeza, a utilizar somente durante o banho. Nos dias em que foram efectuadas as medições biofísicas sobre a superfície cutânea, a utilização dos produtos de limpeza não foi permitida nas horas que antecederiam a realização das referidas leituras.

Os voluntários foram instruídos a aplicar o produto (água termal de S. Pedro do Sul) num dos antebraços, duas vezes por dia, durante 28 dias consecutivos. A primeira aplicação do dia deveria ser efectuada entre as 8 e as 12 horas e a segunda entre as 18 e as 24 horas. Para proceder à aplicação, os voluntários deveriam pressionar completamente a válvula do vaporizador duas vezes, a uma distância de cerca de 15 cm do antebraço (Figura 2-4). As gotículas de água termal formadas sobre a superfície cutânea do antebraço deveriam ser levemente espalhadas e deixadas secar. A selecção do antebraço no qual cada voluntário deveria aplicar o produto foi aleatorizada, assim como o produto atribuído a cada voluntário. Os voluntários não tinham conhecimento de que o produto em avaliação era constituído por água termal de SPS.



Figura 2-4 – Modo de aplicação do produto (vaporizador de água termal de SPS).

Em cada antebraço foi marcada uma área de leitura extensa (área A), na qual foi avaliada, em triplicado, a hidratação, o pH e o sebo cutâneos (Figura 2-5). No interior de cada uma das áreas A, foi marcada uma pequena área de leitura (área B), da qual se obtiveram três imagens para avaliar o relevo da pele.

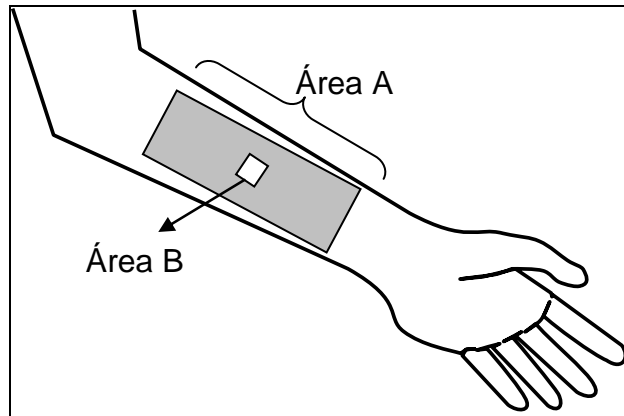


Figura 2-5 – Esquema representativo das áreas de leitura dos parâmetros biométricos.

A hidratação, o pH e o sebo foram avaliados com o equipamento MPA<sup>®</sup> 9 (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), através das sondas Corneometer<sup>®</sup> CM825, Skin-pH-meter<sup>®</sup> PH905 e Sebumeter<sup>®</sup> SM815, respectivamente (Figura 2-6). As imagens da superfície cutânea foram obtidas com o equipamento Visioscan<sup>®</sup> VC 98 (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha) (Figura 2-6) e analisadas com o programa SELS (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), especialmente concebido para caracterizar o relevo da pele através do cálculo de diferentes variáveis, descritas na Tabela 1-9.

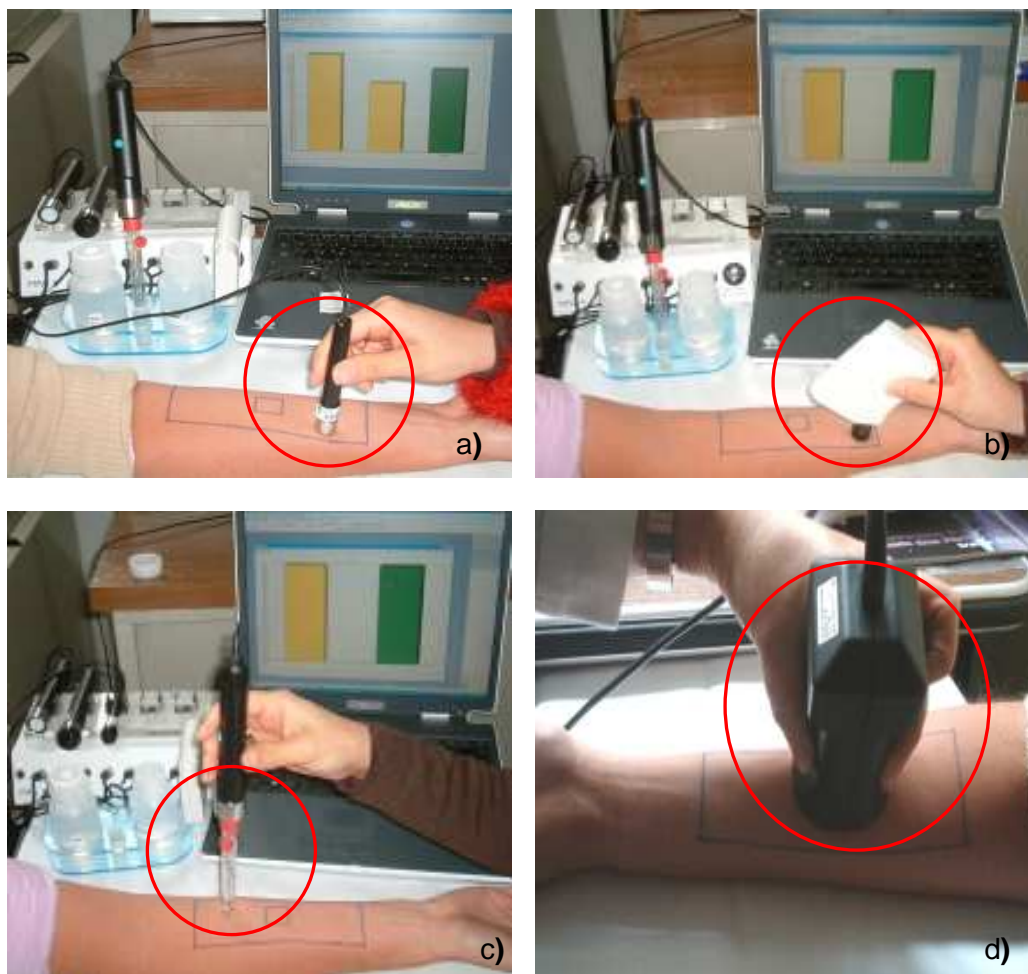


Figura 2-6 – Medições de parâmetros biométricos: a) hidratação cutânea; b) sebo cutâneo; c) pH cutâneo; d) relevo cutâneo.

Todo o ensaio decorreu em ambiente laboratorial, com controlo da temperatura (20-22°C) e da humidade ambientais (40-60%). Antes de iniciar o ensaio, os voluntários tiveram um período de repouso de, pelo menos, dez minutos, com vista à sua estabilização e aclimatização às condições ambientais e à eliminação de quaisquer eventuais factores de stress físico ou emocional. As medições biométricas foram efectuadas com o investigador e o voluntário na posição sentada.

Para proceder à análise dos resultados experimentais foram calculadas as diferenças (DIF) entre os resultados observados antes ( $t_0$ ) e após os 28 dias do ensaio ( $t_{28}$ ) para cada parâmetro – hidratação, sebo, pH e parâmetros do relevo – no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no antebraço em que não foi aplicado nenhum produto (controlo negativo).

2.2.4. Avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS

O ensaio englobou dezassete voluntários humanos de raça Caucasiana, saudáveis, incluindo oito homens e nove mulheres, com idades compreendidas entre os 21 e os 42 anos.

Os voluntários receberam informação (oral e escrita) sobre todas as metodologias a utilizar durante o ensaio, tendo dado o seu consentimento para a realização das mesmas. Não foi permitida a utilização de qualquer produto cosmético nos antebraços durante todo o ensaio.

As metodologias utilizadas para execução deste ensaio foram estabelecidas de acordo com as *guidelines* relativas aos testes de exposição ao SLS e com as *guidelines* para avaliação da perda transepidérmica de água (TEWL), estabelecidas pelo *Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis* [19,84]. As *guidelines* relativas aos testes de exposição ao SLS estabelecem recomendações relativas às condições laboratoriais do ensaio, aos critérios de selecção dos voluntários, às áreas anatómicas, à pureza química e à concentração de SLS a utilizar, ao modo de aplicação e aos métodos de avaliação e de interpretação de resultados [84]. Quanto ao modo de aplicação, este tipo de testes pode ser classificado em oclusivo, aberto ou de imersão. Nos testes oclusivos é recomendado o uso de câmaras Finn (Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) que, fixas à superfície cutânea com um adesivo adequado, permitem manter sob oclusão um volume determinado de solução de SLS (pré-embebido num papel de filtro com diâmetro adequado) (Figura 2-7).



Figura 2-7 – Câmara Finn.

As *guidelines* para a avaliação da perda transepidérmica de água estabelecem recomendações com vista a controlar as variáveis individuais (idade, sexo, área anatómica, raça, temperatura corporal, stress físico ou emocional, etc), ambientais (temperatura, humidade relativa, correntes de convecção de ar, luz, etc) e instrumentais que afectam esta medição [19].

Num dos antebraços de cada voluntário foram marcados dois locais circulares, com cerca de 12 mm de diâmetro, à distância mínima de 5 cm do pulso (Figura 2-8). O antebraço utilizado (esquerdo ou direito) e a ordem dos locais de aplicação amostras (água termal de SPS e água purificada) foram aleatorizados, utilizando uma tabela de números aleatórios [12].

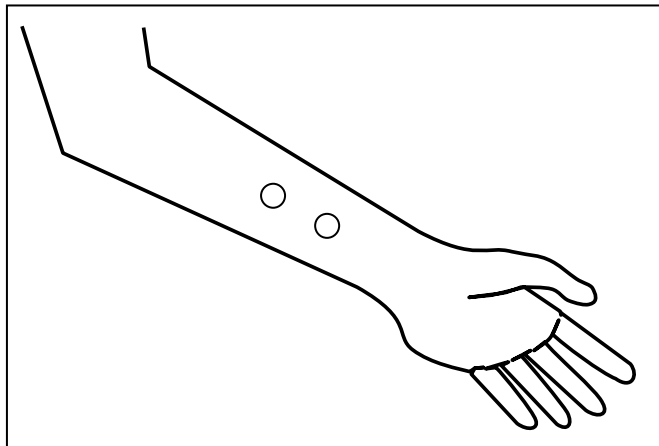


Figura 2-8 – Esquema representativo da marcação dos locais no antebraço.

No primeiro dia do ensaio (dia 1) foram efectuadas leituras de TEWL nos dois locais marcados (Figura 2-9). Após as leituras, foi colocado um papel de filtro ( $\varnothing$  11 mm, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland) em cada local, sobre o qual se aplicou 60  $\mu$ l da solução aquosa de SLS a 2% (m/v) (Figura 2-9). Sobre cada papel de filtro foram imediatamente aplicadas câmaras Finn grandes ( $\varnothing$  12 mm, Epitest Ltd Oy, Tuusula, Finland), que se fixaram à pele com adesivo Scanpor<sup>®</sup> (Alpharma AS, Oslo, Norway) (Figura 2-9). Ambos os locais foram mantidos em oclusão durante 24 horas.

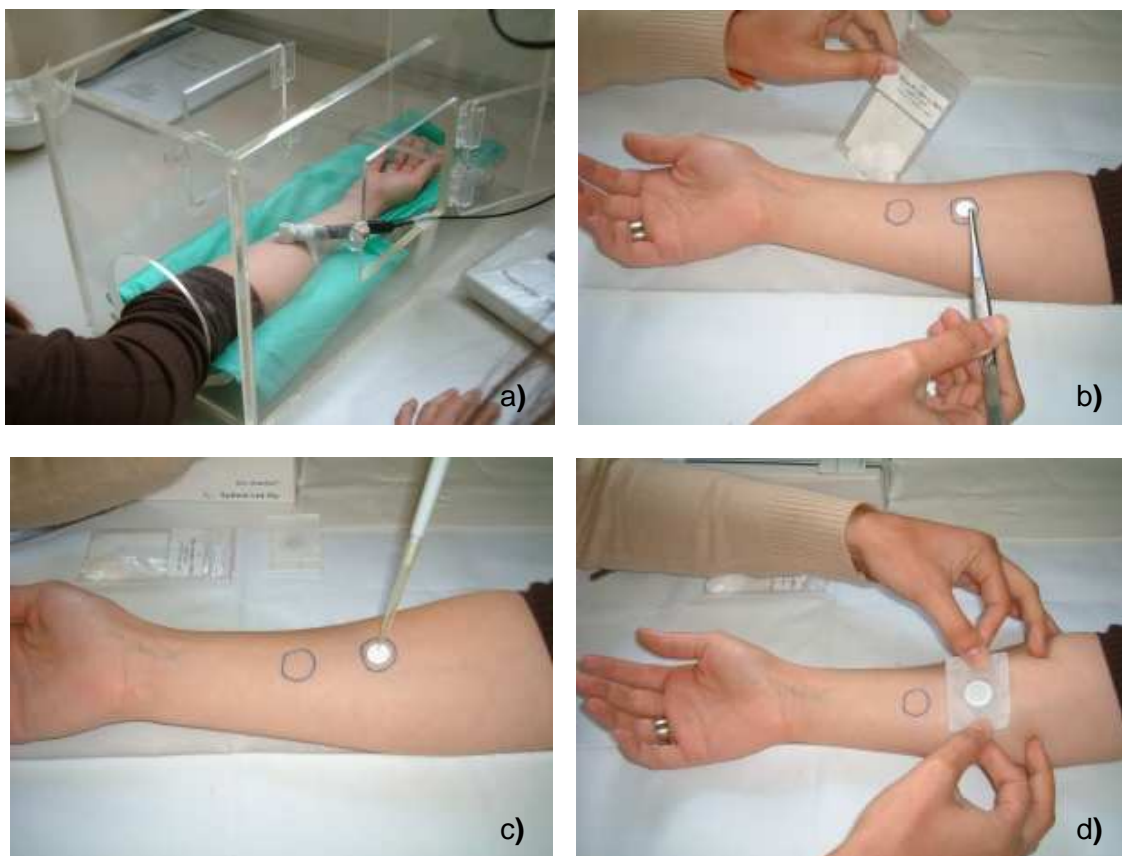


Figura 2-9 – Procedimento do ensaio: a) medição da TEWL; b) aplicação do papel de filtro; c) aplicação do produto; d) aplicação da câmara Finn.

Após estas 24 horas de oclusão (dia 2), as câmaras Finn foram removidas e a pele foi lavada suavemente com água corrente e seca com papel absorvente. Após uma hora de repouso (durante a qual o antebraço esteve exposto às condições atmosféricas ambientais) foram efectuadas determinações de TEWL em cada local. De seguida foram aplicados 60  $\mu$ l de água termal de SPS e 60  $\mu$ l de água purificada nos locais respectivos, através da metodologia utilizada para aplicação da solução de SLS (Figura 2-9). Ambos os locais foram mantidos em oclusão durante 48 horas.

Após estas 48 horas de oclusão (dia 4), as câmaras Finn foram removidas. Após uma hora de repouso (durante a qual o antebraço esteve exposto às condições atmosféricas ambientais) foram efectuadas determinações de TEWL em cada local.

A avaliação da TEWL foi efectuada com o equipamento Tewameter<sup>®</sup> TM210 (Courage-Khazaka, Köln, Alemanha), colocado no interior de uma câmara especialmente concebida para minimizar a influência das correntes de convecção de ar (Figura 2-9). Durante as medições o investigador e o voluntário encontravam-se na posição sentada, não sendo permitido falar durante as mesmas. Foram registados os

valores médios de TEWL (expressos em  $\text{g/m}^2/\text{h}$ ) obtidos após dois minutos de contacto entre sonda e a superfície cutânea. O ensaio decorreu numa sala, com controlo da temperatura ( $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ) e da humidade relativa ambientais ( $60 \pm 10\%$ ). Durante o ensaio as portas da sala foram mantidas fechadas. Antes de iniciar o ensaio, os voluntários foram deixados em repouso durante, pelo menos, quinze minutos, com vista à sua estabilização nas condições ambientais e à eliminação de quaisquer eventuais factores de stress físico ou emocional.

Para proceder à análise dos resultados experimentais foram calculadas, para cada produto, as diferenças entre os valores da TEWL obtidos no dia 4 e no dia 2 [DIF(TEWL)] com a água termal de SPS e com a água purificada.

#### 2.2.5. Análise estatística

Para cada uma dos ensaios efectuou-se uma análise estatística descritiva dos resultados experimentais, através do cálculo da média, desvio padrão, mediana e amplitude inter-quartil, da identificação de *outliers* e de representações gráficas. Procedeu-se ainda ao teste de Shapiro-Wilk para classificar cada distribuição de dados quanto à normalidade. Nos casos em que este teste foi significativo avaliaram-se as medidas de simetria e de achatamento das distribuições. Quando o resultado do quociente entre a simetria e o seu erro padrão é, em módulo, menor do que 1,96, considera-se que a distribuição é simétrica [103]. Quando o resultado deste quociente é inferior a -1,96 a distribuição diz-se assimétrica negativa e quando é superior a 1,96 diz-se assimétrica positiva. No caso da medida de achatamento da distribuição, nos casos em que o resultado do quociente entre a curtose e o seu erro padrão é, em módulo, menor do que 1,96 considera-se que a distribuição é mesocúrtica. Nos casos em que o resultado deste quociente é inferior a -1,96 a distribuição diz-se platicúrtica e quando é superior a 1,96 diz-se leptocúrtica. Numa distribuição simétrica e mesocúrtica considera-se que o desvio da normalidade não é crítico.

Para comparar os valores observados de uma variável com um valor pré-definido, duas amostras independentes ou duas amostras emparelhadas aplicaram-se testes paramétricos *t-Student*. Todavia, nos casos em que a distribuição dos resultados não era normal, utilizaram-se, em alternativa aos testes *t-Student*,

testes não paramétricos, nomeadamente o teste de Wilcoxon (amostras emparelhadas).

Para comparar duas ou mais variáveis efectuaram-se análises de variância univariada (Anova). Para aplicar estes testes verificou-se previamente se as observações dentro de cada grupo apresentavam uma distribuição normal (através do teste de Shapiro-Wilk) e se as variâncias dentro de cada grupo eram similares, ou seja, se havia homocedasticidade (através do teste de Levene). Todavia, a não normalidade apresenta consequências mínimas na interpretação dos resultados a não ser que a distribuição seja muito enviesada [103]. De igual modo, a análise de variância univariada é robusta a violações de homocedasticidade quando o número de observações em cada grupo é igual ou aproximadamente igual. Consideram-se grupos de dimensão semelhante quando o quociente entre a maior dimensão e a menor é inferior a 1,5. Quando o teste de Anova era significativo procedeu-se ao teste de Tukey HSD, que compara todos os pares de grupos existentes para conhecer aqueles que se diferenciam.

A análise estatística foi efectuada com o programa SPSS 15.0 para *software Windows* (SPSS Inc., Chicago, USA), estabelecendo-se o nível de significância  $\alpha = 0,05$ .

## 2.3. Resultados

### 2.3.1. Avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea, após uma única aplicação

Numa primeira apreciação dos resultados experimentais analisaram-se os resultados dos valores de hidratação basal obtidos em cada local de aplicação. Na Figura 2-10 pode observar-se que os valores de hidratação obtidos no início do ensaio em cada um dos locais onde foram, posteriormente, aplicados os produtos a testar, parecem ser similares.

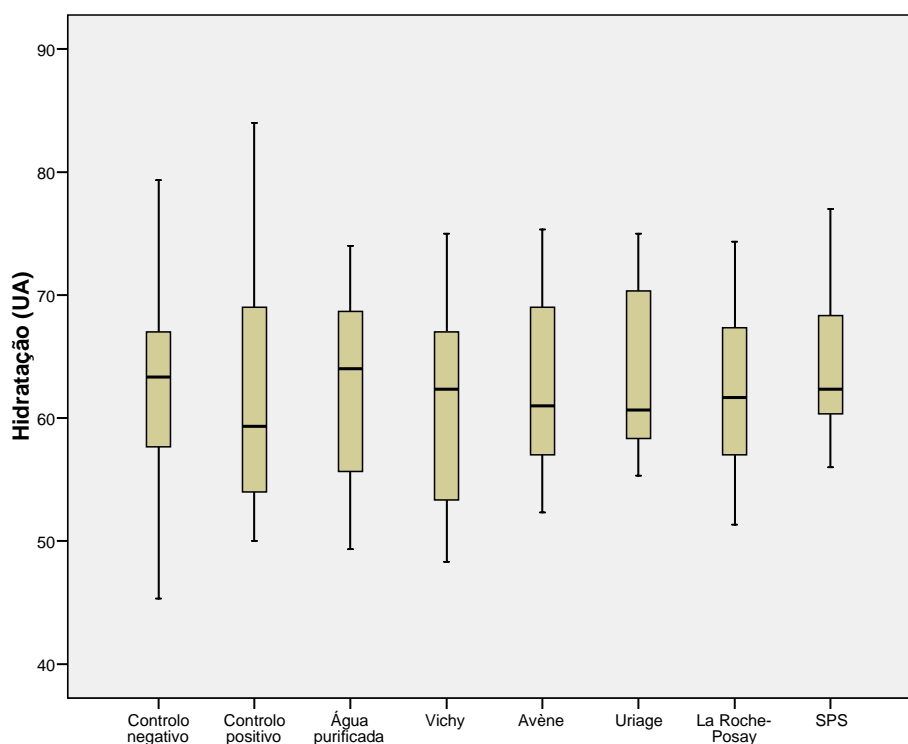


Figura 2-10 – Gráfico de caixa de bigodes ilustrativo dos valores de hidratação observados antes da aplicação de cada um dos produtos.

Através do teste de normalidade de Shapiro-Wilk verificou-se que a distribuição dos resultados era normal em todos os casos (ANEXOS, Tabela 3-1) e através do teste de Levene confirmou-se a homogeneidade das variâncias (ANEXOS, Tabela 3-2).

Através de uma análise de variância univariada verificou-se que os valores de hidratação basal eram idênticos em todos os locais de aplicação (Tabela 2-1). Deste modo, pode afirmar-se que os produtos foram testados em zonas da superfície cutânea igualmente hidratadas.

Tabela 2-1 – Análise Anova dos valores de hidratação observados antes da aplicação de cada um dos produtos.

Fonte da variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média da soma dos quadrados	F	Valor de <i>p</i>
Entre grupos	82,0	7	11,7	0,170	0,991
Intra grupos	6609,0	96	68,8		
Total	6691,0	103			

Na Figura 2-11 encontram-se representados os valores de hidratação observados após a aplicação de cada um dos produtos em análise, ao final dos vários intervalos de tempo pré-definidos. Verifica-se que no caso do controlo positivo parece haver um aumento da hidratação cutânea que se prolonga até 5 horas após a aplicação. No que se refere aos resultados observados após a aplicação de cada uma das águas testadas, estes parecem não ser muito distintos entre os diferentes produtos e nos vários tempos do ensaio.

Parte Experimental

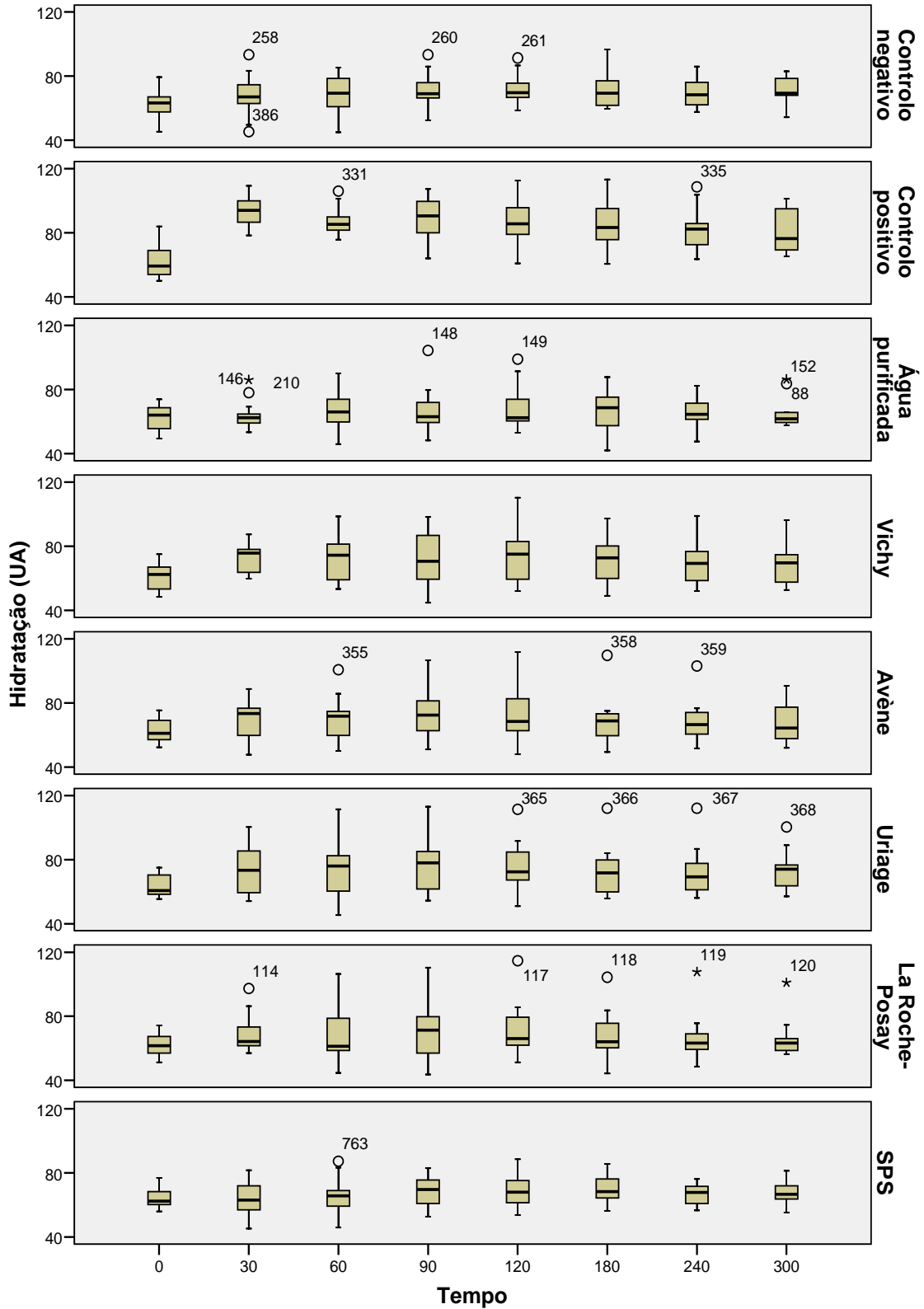


Figura 2-11 – Gráficos de caixa de bigodes representativos dos valores de hidratação cutânea conferidos por cada produto, a cada tempo.

## Parte Experimental

Como se referiu anteriormente, com o objectivo de anular os efeitos das variações ambientais nos valores de hidratação cutânea obtidos ao longo do ensaio calcularam-se as variações da hidratação conferidas por cada produto, a cada tempo (VHP<sub>t</sub>) (Tabela 2-2).

Tabela 2-2 – Resultados de variação da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo (média ± desvio padrão).

Tempo	Controlo positivo	Água purificada	Vichy	Avène	Uriage	La Roche-Posay	SPS
30	25,54 ± 16,72	-2,85 ± 12,72	5,13 ± 15,16	0,54 ± 12,06	5,05 ± 17,36	1,79 ± 16,07	-5,00 ± 9,69
60	19,62 ± 11,61	0,26 ± 9,85	5,08 ± 10,96	1,74 ± 15,09	3,54 ± 15,96	1,56 ± 12,24	-4,51 ± 7,34
90	19,77 ± 10,28	-2,77 ± 10,60	2,77 ± 12,26	2,67 ± 15,98	5,87 ± 15,12	0,59 ± 15,73	-4,74 ± 8,79
120	14,82 ± 11,04	-2,87 ± 9,45	2,13 ± 11,96	0,31 ± 17,19	3,67 ± 13,9	-0,10 ± 11,28	-4,36 ± 9,48
180	14,58 ± 8,59	-3,28 ± 7,75	2,42 ± 8,27	-1,47 ± 10,26	1,00 ± 8,37	-1,50 ± 10,16	-2,72 ± 6,41
240	14,78 ± 8,67	-1,78 ± 7,30	2,11 ± 7,05	0,31 ± 10,14	2,97 ± 10,44	-0,80 ± 9,24	-3,19 ± 6,51
300	12,04 ± 8,00	-0,56 ± 8,48	2,26 ± 6,78	0,85 ± 11,82	4,22 ± 12,69	-0,20 ± 8,35	-1,63 ± 6,93

A glicerina a 85% (m/m) – controlo positivo – provocou um aumento da hidratação cutânea, que se manteve durante as cinco horas do ensaio, embora fosse diminuindo gradualmente ao longo do tempo. Na Figura 2-12 pode observar-se que os valores das variações da hidratação conferidas por este produto, a cada tempo, se distanciam claramente do valor zero.

No que se refere à água purificada, as médias das variações da hidratação são valores negativos, o que indica uma diminuição do estado de hidratação no local em que foi aplicado este produto (Tabela 2-2). Todavia, na Figura 2-12 pode observar-se que as medianas das variações da hidratação são próximas de zero e que a dispersão destes resultados é muito grande, pelo que este produto parece não alterar o estado de hidratação da superfície cutânea.

Parte Experimental

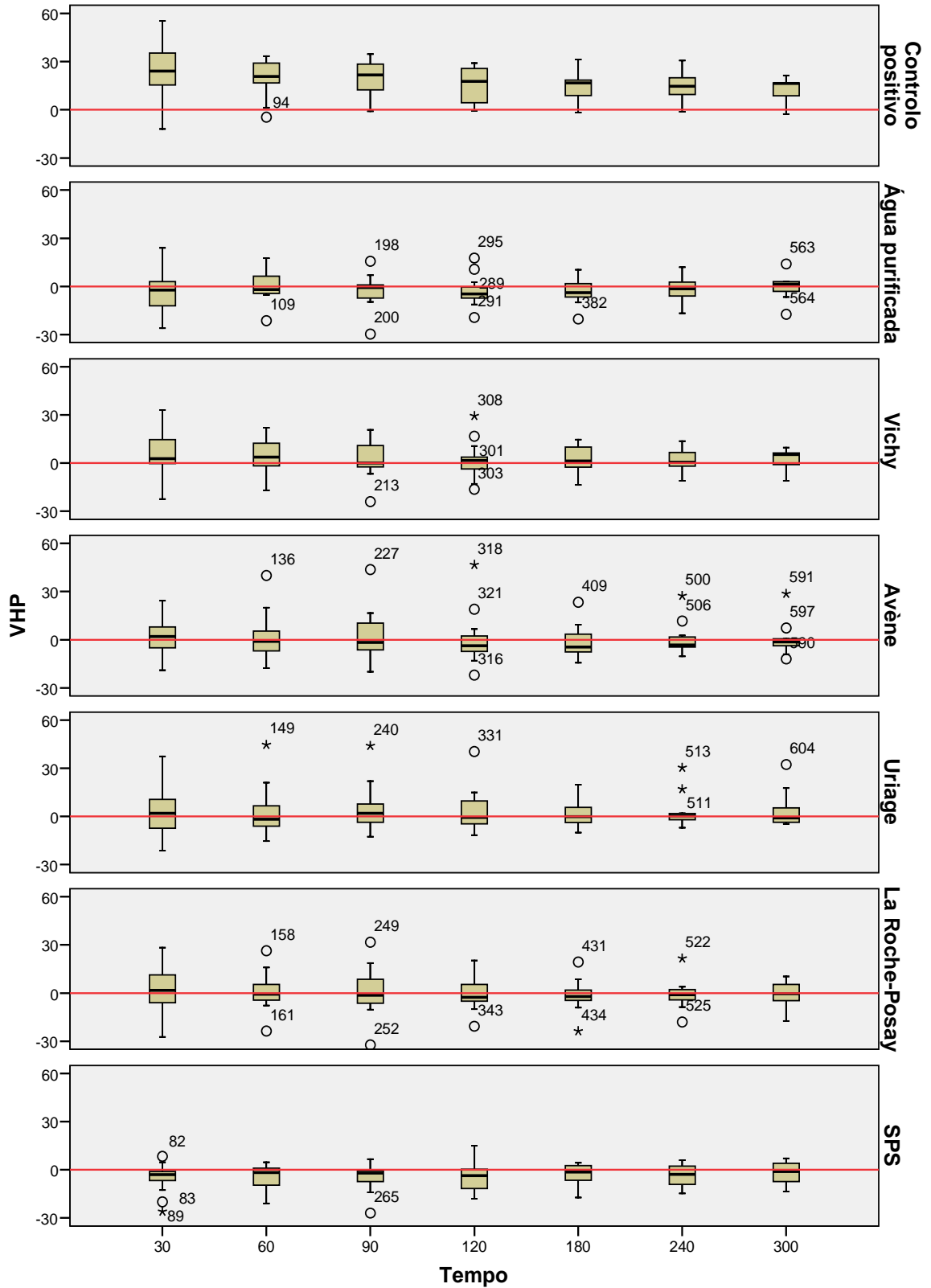


Figura 2-12 – Gráficos de caixa de bigodes representativos dos valores das variações da hidratação conferida por cada produto (VHP), a cada tempo.

As médias das variações da hidratação proporcionadas por algumas águas termais (água termal da *Vichy* e a água termal da *Uriage*) são valores positivos, pelo que estes produtos parecem ter proporcionado um ligeiro aumento da hidratação cutânea, que se manteve durante as cinco horas do ensaio (Tabela 2-2). No entanto, também nestes casos as medianas das variações da hidratação são próximas de zero e a dispersão dos resultados é muito grande (Figura 2-12). As restantes águas termais testadas (água termal da *Avène*, a água termal de *La Roche-Posay* e água termal de SPS), à semelhança da água purificada, parecem não alterar o estado de hidratação da superfície cutânea (Tabela 2-2 e Figura 2-12).

Avaliou-se a normalidade da distribuição dos resultados das  $VHP_t$  através do teste de Shapiro-Wilk (ANEXOS, Tabela 3-3). A grande maioria dos resultados apresenta uma distribuição normal. No entanto, os resultados obtidos com alguns dos produtos testados, em determinados tempos do ensaio, não apresentaram uma distribuição normal, nomeadamente nos casos da água termal da *Uriage*, nos tempos 90, 120, 240 e 300 minutos e da água termal da *Avène*, nos tempos 120, 240 e 300 minutos. Nestes casos avaliaram-se as medidas de simetria e de achatamento das respectivas distribuições dos resultados (ANEXOS, Tabela 3-4). Verificou-se que, em todos estes casos, a distribuição dos resultados se apresenta assimétrica positiva e leptocúrtica. Avaliou-se ainda a homogeneidade das variâncias dos resultados obtidos através do teste de Levene (ANEXOS, Tabela 3-5). Verificou-se que, a cada tempo, as variâncias das variações da hidratação obtidas com todos os produtos eram similares.

Foram efectuados testes de *t-Student* com o objectivo de verificar se as variações da hidratação proporcionadas por cada um dos produtos, a cada tempo, se distinguem do valor zero (Tabela 2-3). Verifica-se que, de todos os produtos testados, somente o controlo positivo permitiu alcançar variações de hidratação, a cada tempo, que se distinguem significativamente de zero.

Tabela 2-3 – Resultados dos testes de *t-Student* que avaliam a hipótese das VHP<sub>t</sub> serem iguais a zero.

	Tempo (min)	Estatística t	Graus de liberdade	Valor de <i>p</i>	Intervalo de confiança (95%)	
					Inferior	Superior
Controlo positivo	30	5,51	12	0,000	15,43	35,64
	60	6,09	12	0,000	12,60	26,63
	90	6,93	12	0,000	13,56	25,98
	120	4,84	12	0,000	8,15	21,49
	180	5,88	11	0,000	9,13	20,04
	240	5,90	11	0,000	9,27	20,29
	300	4,52	8	0,002	5,89	18,18
Água purificada	30	-0,81	12	0,435	-10,53	4,84
	60	0,09	12	0,927	-5,69	6,21
	90	-0,94	12	0,365	-9,18	3,64
	120	-1,10	12	0,294	-8,58	2,84
	180	-1,47	11	0,171	-8,20	1,65
	240	-0,84	11	0,417	-6,42	2,86
	300	-0,20	8	0,849	-7,07	5,96
Vichy	30	1,22	12	0,246	-4,03	14,29
	60	1,67	12	0,121	-1,55	11,70
	90	0,81	12	0,431	-4,64	10,18
	120	0,64	12	0,533	-5,10	9,36
	180	1,01	11	0,333	-2,84	7,67
	240	1,04	11	0,322	-2,37	6,59
	300	1,00	8	0,346	-2,95	7,47
Avène	30	0,16	12	0,875	-6,75	7,83
	60	0,42	12	0,684	-7,38	10,86
	90	0,60	12	0,559	-6,99	12,32
	120	0,06	12	0,950	-10,08	10,70
	180	-0,50	11	0,629	-7,99	5,05
	240	0,10	11	0,919	-6,14	6,75
	300	0,22	8	0,834	-8,23	9,93
Uriage	30	1,05	12	0,315	-5,44	15,54
	60	0,80	12	0,440	-6,11	13,18
	90	1,40	12	0,187	-3,27	15,01
	120	0,95	12	0,360	-4,73	12,07
	180	0,41	11	0,687	-4,32	6,32
	240	0,99	11	0,345	-3,66	9,60
	300	1,00	8	0,347	-5,53	13,97

Tabela 2-3 – Resultados dos testes de *t-Student* que avaliam a hipótese dos VHP<sub>t</sub> serem iguais a zero (continuação).

	Tempo (min)	Estatística t	Graus de liberdade	Valor de <i>p</i>	Intervalo de confiança (95%)	
					Inferior	Superior
La Roche-Posay	30	0,40	12	0,694	-7,92	11,51
	60	0,46	12	0,653	-5,83	8,96
	90	0,14	12	0,895	-8,91	10,09
	120	-0,02	12	0,981	-6,89	6,74
	180	-0,52	11	0,613	-7,98	4,93
	240	-0,28	11	0,784	-6,62	5,12
	300	-0,08	8	0,938	-6,64	6,20
SPS	30	-1,86	12	0,088	-10,86	0,86
	60	-2,22	12	0,047	-8,95	-0,08
	90	-1,95	12	0,075	-10,05	0,57
	120	-1,66	12	0,123	-10,09	1,37
	180	-1,47	11	0,169	-6,79	1,35
	240	-1,70	11	0,117	-7,33	0,94
	300	-0,71	8	0,501	-6,96	3,70

Com o objectivo de comparar entre si os resultados de variação de hidratação obtidos com os diferentes produtos, a cada tempo, foram realizados testes de Anova (Tabela 2-4). Verificou-se que pelo menos um produto se distinguia de todos os outros, a todos os tempos.

Tabela 2-4 – Análises Anova das variações de hidratação obtidas com os diferentes produtos, a cada tempo.

Tempo (min.)	F	Valor de <i>p</i>
30	6,295	0,000
60	5,005	0,000
90	4,990	0,000
120	3,412	0,005
180	6,187	0,000
240	5,839	0,000
300	2,282	0,048

Subsequentemente, efectuaram-se testes de Tukey HDS que permitiram verificar que o único produto que se distingue, de modo estatisticamente significativo, de todos os outros produtos é o controlo positivo (Figura 2-13). Nas condições deste ensaio, os efeitos sobre a hidratação cutânea proporcionados pelas águas termais da *Avène*, da *Uriage*, de *La Roche-Posay*, da *Vichy* e de SPS, após uma única aplicação, não se distinguiram, de modo estatisticamente significativo, da água purificada.

<b>Tempo 30</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
SPS	13	-5	
Água purificada	13	-2,85	
Avène	13	0,54	
Roche-Posay	13	1,80	
Uriage	13	5,05	
Vichy	13	5,13	
Controlo positivo	13		25,54
Valor de <i>p</i>		0,56	1

<b>Tempo 60</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
SPS	13	-4,51	
Água purificada	13	0,26	
Roche-Posay	13	1,56	
Avène	13	1,74	
Uriage	13	3,54	
Vichy	13	5,08	
Controlo positivo	13		19,62
Valor de <i>p</i>		0,42	1

<b>Tempo 90</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
SPS	13	-4,74	
Água purificada	13	-2,77	
Roche-Posay	13	0,59	
Avène	13	2,67	
Vichy	13	2,77	
Uriage	13	5,87	5,87
Controlo positivo	13		19,77
Valor de <i>p</i>		0,37	0,10

<b>Tempo 120</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
SPS	13	-4,36	
Água purificada	13	-2,87	
Roche-Posay	13	-0,08	
Avène	13	0,31	0,31
Vichy	13	2,13	2,13
Uriage	13	3,67	3,67
Controlo positivo	13		14,82
Valor de <i>p</i>		0,64	0,052

<b>Tempo 180</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
Água purificada	12	-3,28	
SPS	12	-2,72	
Roche-Posay	12	-1,52	
Avène	12	-1,47	
Uriage	12	1	
Vichy	12	2,42	
Controlo positivo	12		14,58
Valor de <i>p</i>		0,67	1

<b>Tempo 240</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
SPS	12	-3,19	
Água purificada	12	-1,78	
Roche-Posay	12	-0,75	
Avène	12	0,31	
Vichy	12	2,11	
Uriage	12	2,97	
Controlo positivo	12		14,78
Valor de <i>p</i>		0,58	1

<b>Tempo 300</b>			
	n	grupo 1	grupo 2
SPS	9	-1,63	
Água purificada	9	-0,56	-0,56
Roche-Posay	9	-0,22	-0,22
Avène	9	0,85	0,85
Vichy	9	2,26	2,26
Uriage	9	4,22	4,22
Controlo positivo	9		12,04
Valor de <i>p</i>		0,83	0,08

Figura 2-13 – Testes de Tukey das variações de hidratação obtidas com os diferentes produtos, a cada tempo.

2.3.2. Avaliação dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas

Primeiramente analisaram-se os resultados dos valores basais da hidratação, do sebo, do pH e dos parâmetros do relevo obtidos no antebraço em que ia ser aplicada a água termal de SPS e no antebraço em que não ia ser aplicado qualquer produto (controlo negativo). Avaliou-se a normalidade destes resultados através do teste de Shapiro-Wilk, tendo-se verificado que a maioria apresenta uma distribuição normal (ANEXOS, Tabela 3-6). Nos casos em que a distribuição dos resultados se apresenta não normal avaliaram-se as medidas de simetria e de achatamento das distribuições (ANEXOS, Tabela 3-7). A maioria das distribuições não normais apresentam-se assimétricas positivas e leptocúrticas.

Com o objectivo de avaliar se os valores dos diferentes parâmetros biométricos avaliados, no início do ensaio, eram idênticos nos dois antebraços realizaram-se testes de *t-Student* emparelhados (nos casos em que a distribuição era normal) e testes de Wilcoxon (nos casos em que a distribuição não era normal). Verificou-se que os valores basais da hidratação do sebo, do pH e dos parâmetros do relevo eram idênticos nos dois antebraços (Tabela 2-5, Tabela 2-6).

Tabela 2-5 – Testes de *t-Student* emparelhados que comparam os resultados basais, obtidos nos dois antebraços, dos parâmetros biométricos que apresentaram distribuições normais.

	Estatística t	Graus de liberdade	Valor de p
Hidratação (t0)	-1,203	28	0,239
pH (t0)	1,108	28	0,277
Superfície (t0)	0,734	28	0,469
Volume (t0)	0,463	28	0,647
Energia (t0)	-1,931	28	0,064
Rugosidade (t0)	-0,790	28	0,436

Tabela 2-6 – Testes de Wilcoxon que comparam os resultados basais, obtidos nos dois antebraços, dos parâmetros biométricos que apresentaram distribuições não normais.

	Z	Valor de <i>p</i>
Sebo (t0)	-1,307	0,191
Aspereza (t0)	-0,381	0,703
Descamação (t0)	-0,086	0,932
Suavidade (t0)	-0,645	0,519
R1 (t0)	-0,669	0,504
R2 (t0)	-0,692	0,489
R3 (t0)	-1,011	0,312
R4 (t0)	-1,124	0,261
R5 (t0)	-0,506	0,613

No final do ensaio parece ter ocorrido um aumento da hidratação cutânea, quer no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS, quer no antebraço em que não foi aplicado qualquer produto. Todavia, pela leitura da representação da Figura 2-14, o grau de hidratação conferido pela água termal de SPS parece ter sido superior.

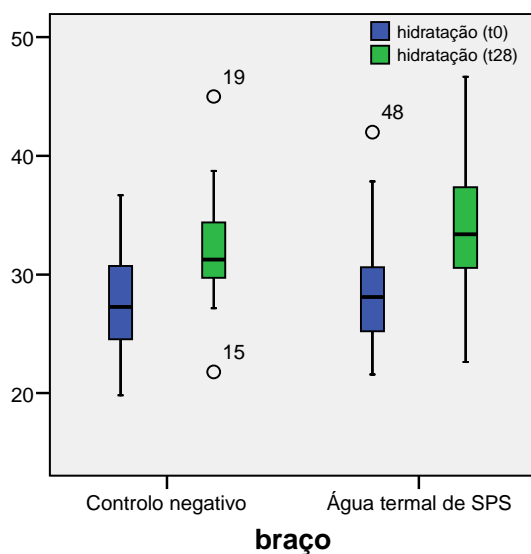


Figura 2-14 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de hidratação observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

No que se refere ao pH cutâneo ocorreu um aumento do pH em ambos os antebraços (Figura 2-15).

## Parte Experimental

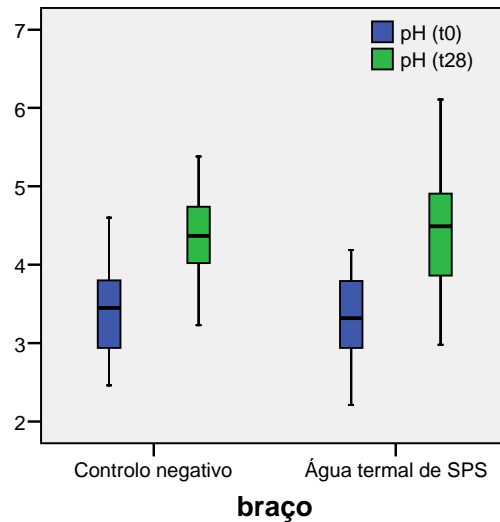


Figura 2-15 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de pH observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

Um dos voluntários apresentou, no início do ensaio, um valor de sebo cutâneo muito elevado no antebraço em que não ia ser aplicado nenhum produto, representando um *outlier* severo (Figura 2-16). Todos os restantes voluntários apresentaram valores de sebo cutâneo muito baixos mas, contudo, dentro dos valores normais para esta área da superfície cutânea, não tendo ocorrido alterações deste parâmetro no final do ensaio.

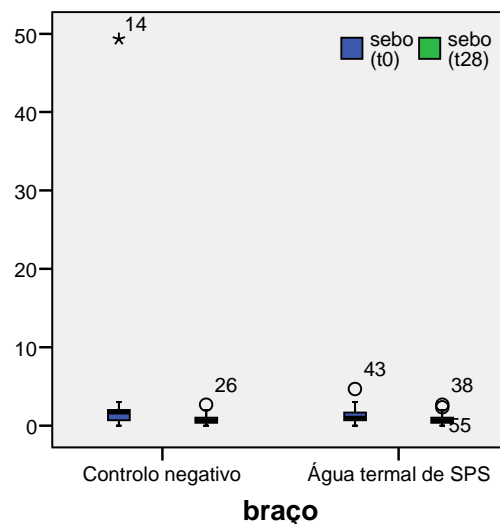


Figura 2-16 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de sebo cutâneo observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

No que respeita ao relevo cutâneo, verifica-se que o parâmetro superfície se manteve constante entre o início e o final do ensaio, em ambos os antebraços (Figura 2-17).

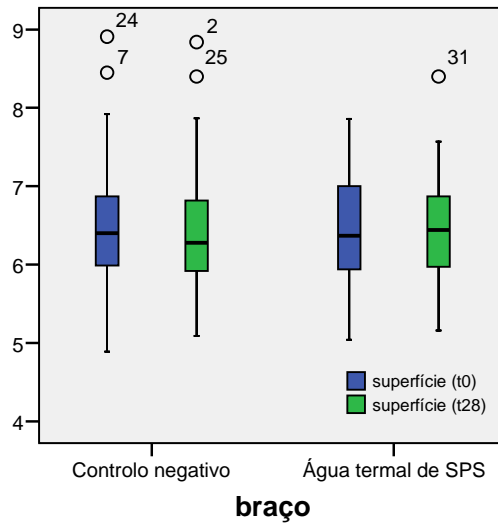


Figura 2-17 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de superfície observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

Embora o parâmetro volume tenha diminuído em ambos os casos, verifica-se que esta diminuição parece ter sido superior no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS.

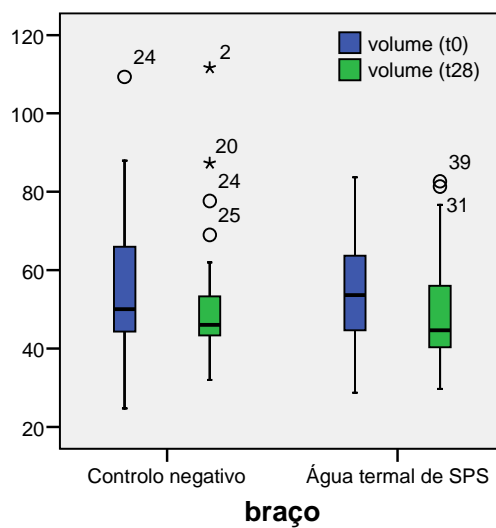


Figura 2-18 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de volume observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

O valor da mediana do parâmetro energia aumentou ligeiramente em ambos os antebraços (Figura 2-19). Este parâmetro, segundo o manual do aparelho Visioscan<sup>®</sup>, correlaciona-se com o estado de hidratação da superfície cutânea, sendo que quanto maior é o valor de energia mais hidratada se encontra a pele [98]. Salieta-se que, como se referiu anteriormente, na medição da hidratação cutânea por corneometria também parece ter ocorrido uma melhoria deste parâmetro.

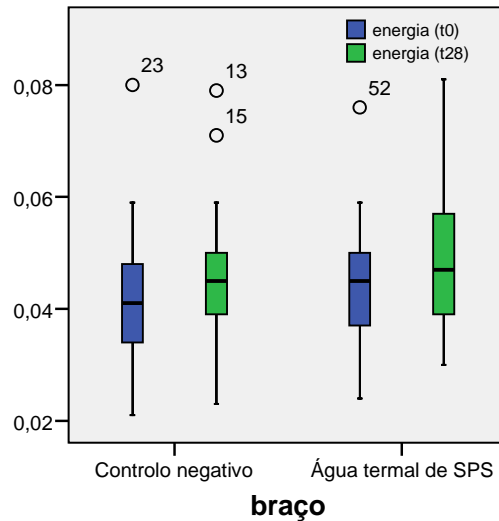


Figura 2-19 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de energia observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

No que se refere ao parâmetro “aspereza” não são notadas alterações entre o início e o final do ensaio, em ambos os antebraços (Figura 2-20).

Parte Experimental

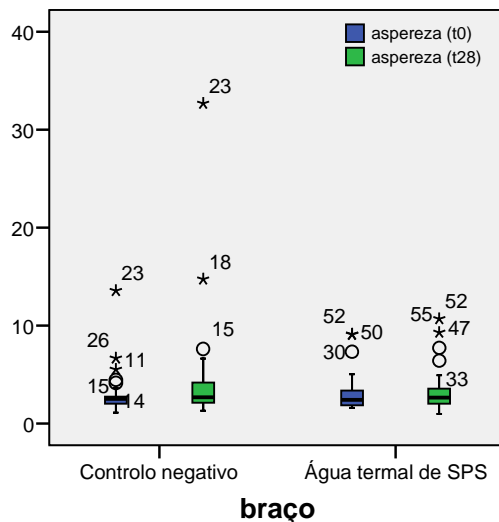


Figura 2-20 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de aspereza observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

A descamação parece ter diminuído em ambos os antebraços (Figura 2-21). Todavia, a diferença entre as medianas observadas no início e no final do ensaio é superior no antebraço em que foi aplicada a água termal de S. Pedro do Sul. Salienta-se que este resultado também poderá estar correlacionado com as alterações da hidratação cutânea observadas por corneometria.

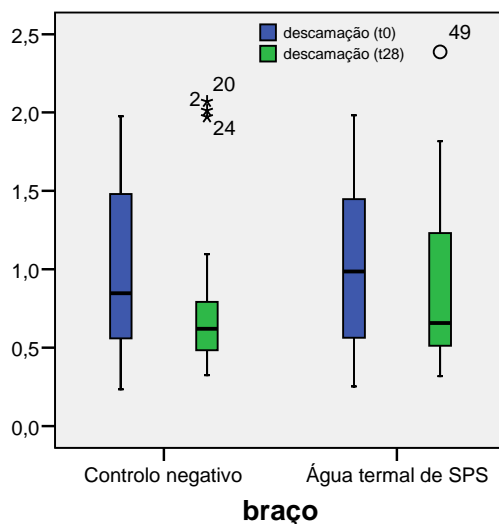


Figura 2-21 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de descamação observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

## Parte Experimental

No que respeita à suavidade, parece ter ocorrido uma diminuição deste parâmetro em ambos os antebraços (Figura 2-22).

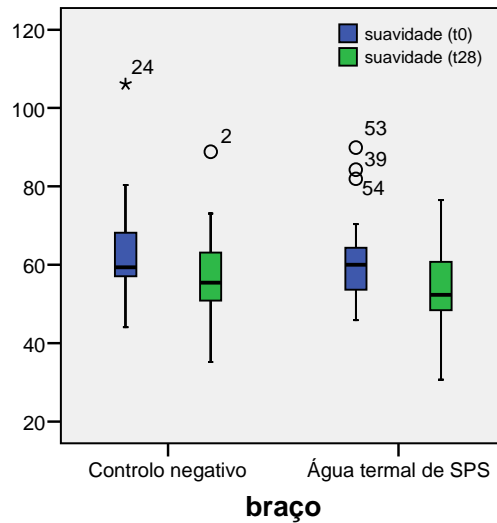


Figura 2-22 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de suavidade observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

Em relação ao parâmetro rugosidade foi notada uma ligeira diminuição da mediana, em especial no antebraço em que foi aplicada a água termal de S. Pedro do Sul (Figura 2-23).

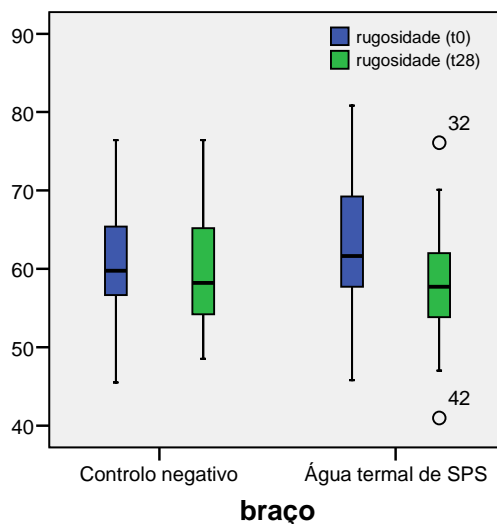


Figura 2-23 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores de rugosidade observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

Parte Experimental

Foram ainda registadas ligeiras diminuições nas medianas dos parâmetros do micro-relevo (R1, R2, R3, R4 e R5) (Figura 2-24). Todavia, a ocorrência de um elevado número de *outliers* dificulta a apreciação conclusiva deste resultados.

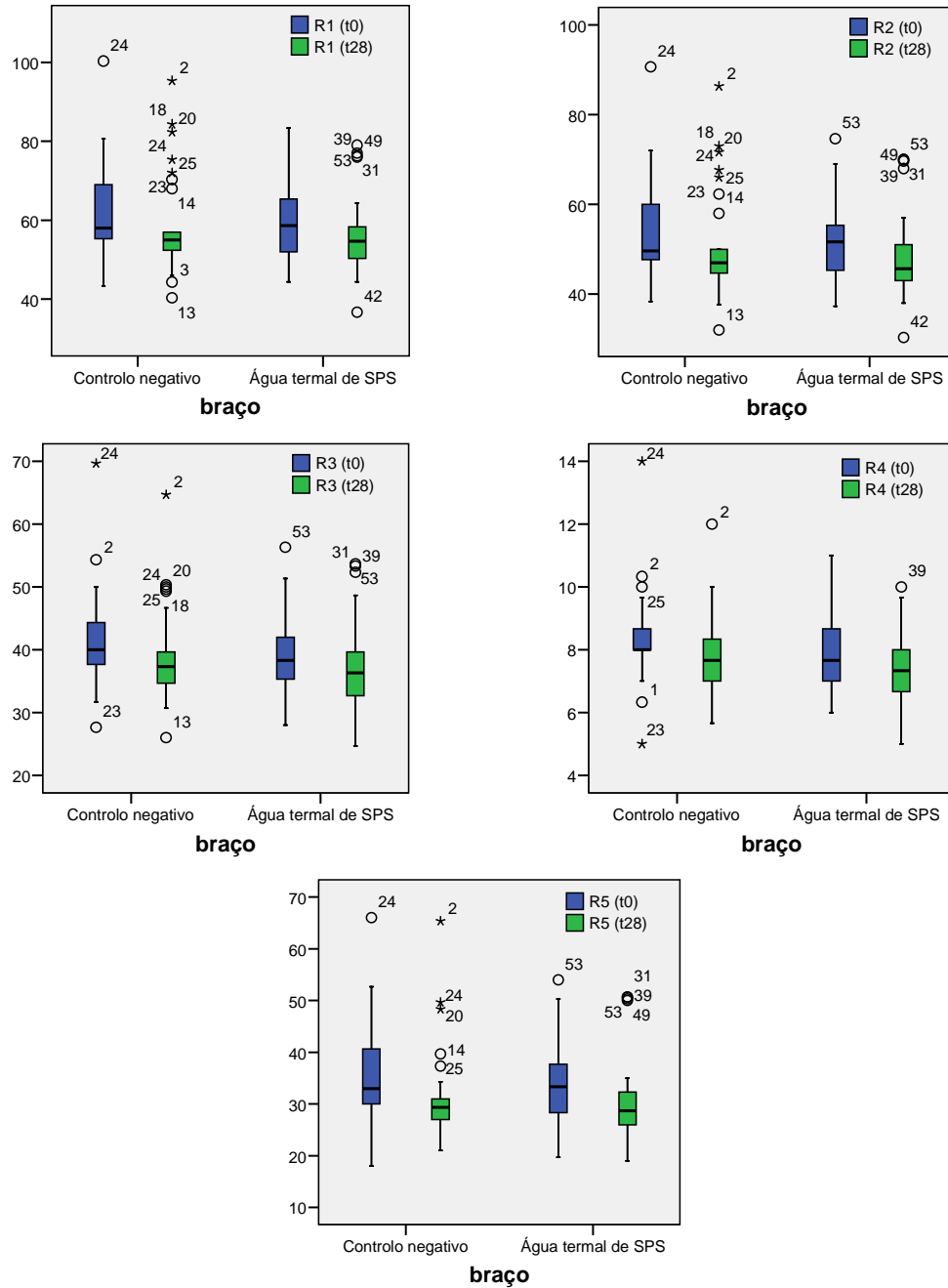


Figura 2-24 – Gráfico de caixa de bigodes representativo dos valores dos parâmetros do micro-relevo (R1, R2, R3, R4 e R5) observados no início (t0) e no final do ensaio (t28) nos dois antebraços.

As melhorias a nível do relevo da pele foram ainda observadas visualmente em imagens da superfície cutânea obtidas com o equipamento Visioscan® VC 98. Algumas das imagens mais representativas encontram-se ilustradas na Figura 2-25 e na Figura 2-26.

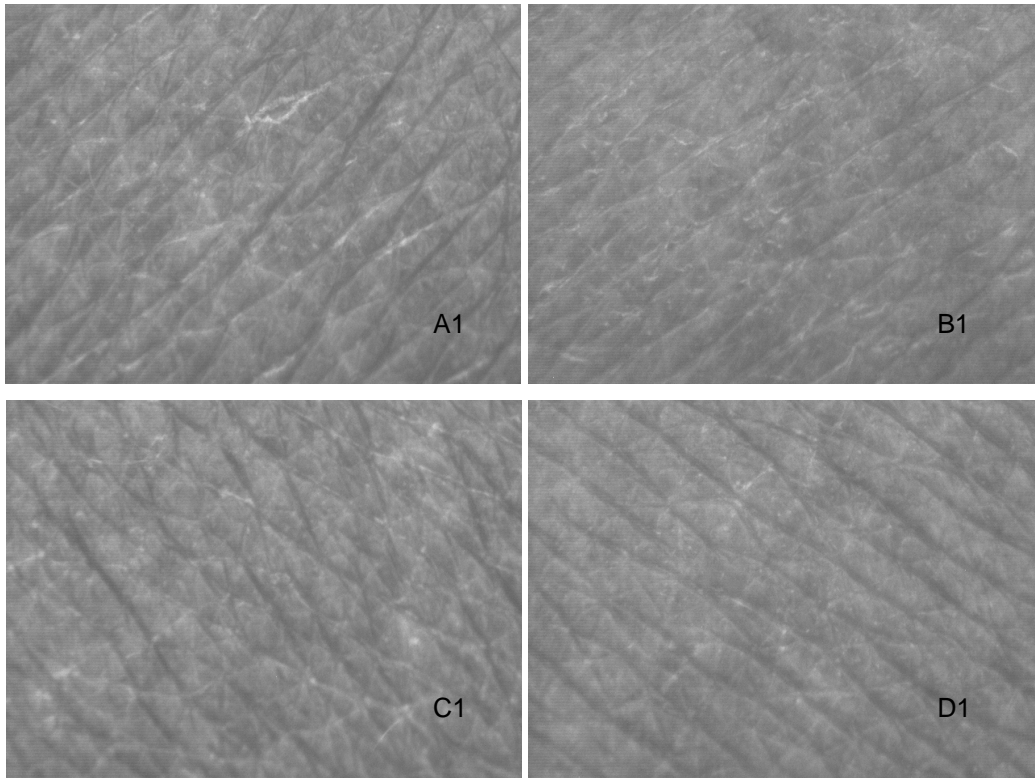


Figura 2-25 – Imagens da superfície cutânea do antebraço em que foi aplicada a água termal SPS (imagem A, obtida no início e imagem B, obtida no final do ensaio) e do antebraço em que não foi aplicado qualquer produto (imagem C, obtida no início, e imagem D obtida no final do ensaio) – voluntário 1.

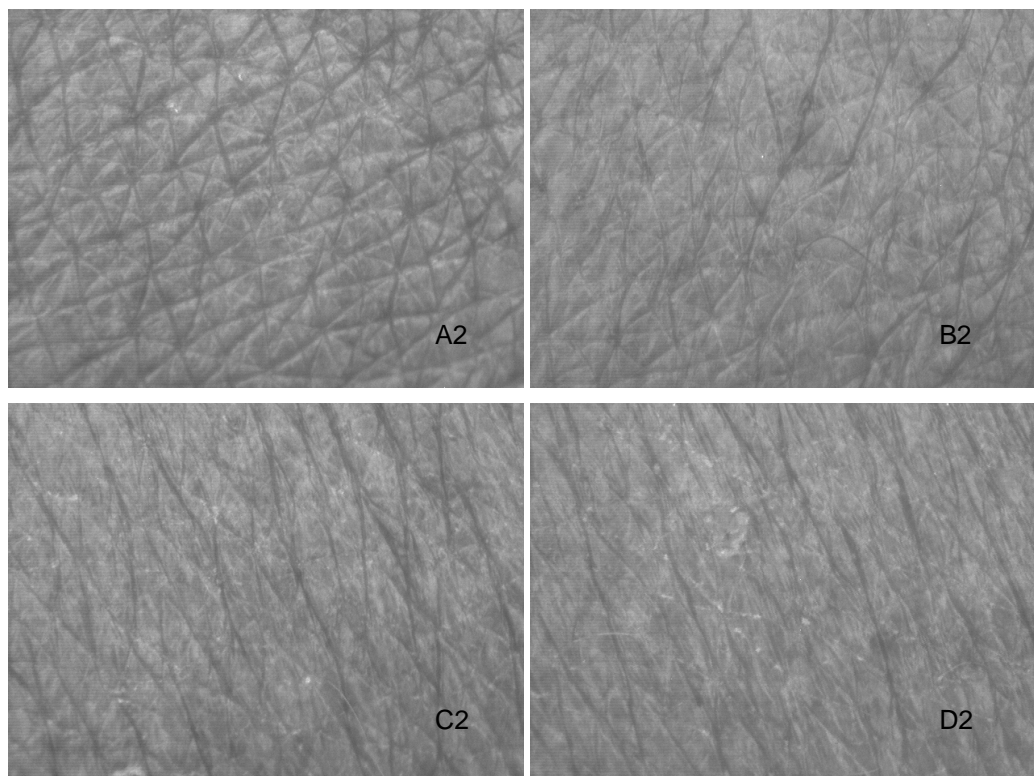


Figura 2-26 – Imagens da superfície cutânea do antebraço em que foi aplicada a água termal SPS (imagem A, obtida no início e imagem B, obtida no final do ensaio) e do antebraço em que não foi aplicado qualquer produto (imagem C, obtida no início, e imagem D obtida no final do ensaio) – voluntário 2.

Na Tabela 2-7 apresentam-se as médias das diferenças entre os resultados observados antes e após os 28 dias do ensaio (DIF) dos valores da hidratação, do sebo, do pH e dos parâmetros do relevo, obtidas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

A análise dos gráficos de caixa de bigodes que representam as diferenças entre os resultados observados antes e após os 28 dias do ensaio (DIF) permite observar os casos em que, pelo menos, 50% das observações (intervalo inter-quartil) se situam acima ou abaixo de zero (Figura 2-27). Segundo este critério, parece ter ocorrido um aumento da hidratação e do pH cutâneos e uma diminuição do sebo cutâneo, da suavidade e da rugosidade. Os resultados das diferenças dos restantes parâmetros não se distinguem do valor zero, ou seja, não parecem ter ocorrido alterações nestes parâmetros biométricos entre o início e o final do ensaio.

Tabela 2-7 – Diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo (média ± desvio padrão).

	Água termal SPS	Controlo negativo
DIF(hidratação)	5,20 ± 3,89	3,87 ± 3,07
DIF(sebo)	-0,45 ± 0,89	-2,41 ± 8,88
DIF(pH)	1,08 ± 0,82	0,89 ± 0,91
DIF(superfície)	-0,02 ± 0,53	-0,13 ± 0,79
DIF(volume)	-5,63 ± 12,89	-5,72 ± 17,37
DIF(energia)	0,0041 ± 0,00844	0,0039 ± 0,0103
DIF(descamação)	-0,10 ± 0,46	-0,24 ± 0,51
DIF(aspereza)	0,27 ± 2,21	1,50 ± 4,23
DIF(rugosidade)	-4,45 ± 7,05	-1,05 ± 6,51
DIF(suavidade)	-6,10 ± 7,71	- 4,79 ± 8,98
DIF(R1)	-3,56 ± 8,86	-3,07 ± 12,73
DIF(R2)	-3,38 ± 8,48	-3,28 ± 12,16
DIF(R3)	-2,37 ± 5,56	-2,71 ± 7,45
DIF(R4)	-0,43 ± 1,02	-0,53 ± 1,44
DIF(R5)	-2,82 ± 6,56	-4,07 ± 8,36

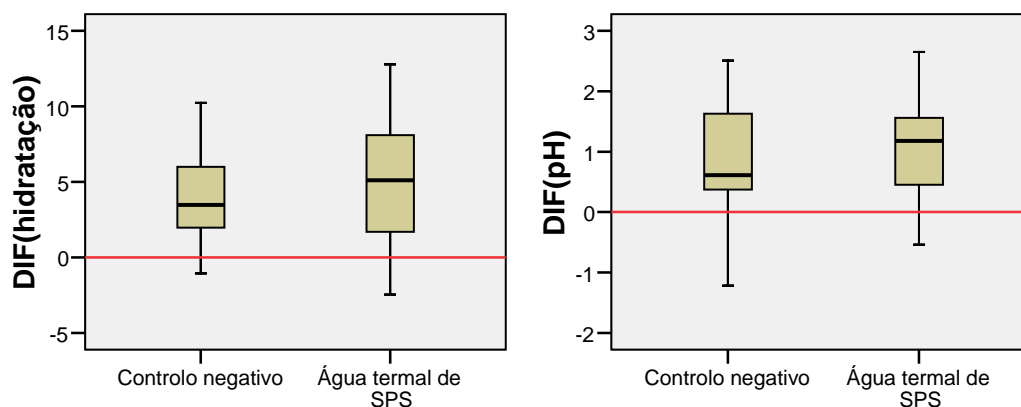


Figura 2-27 – Gráficos de caixa de bigodes ilustrativos das diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

Parte Experimental

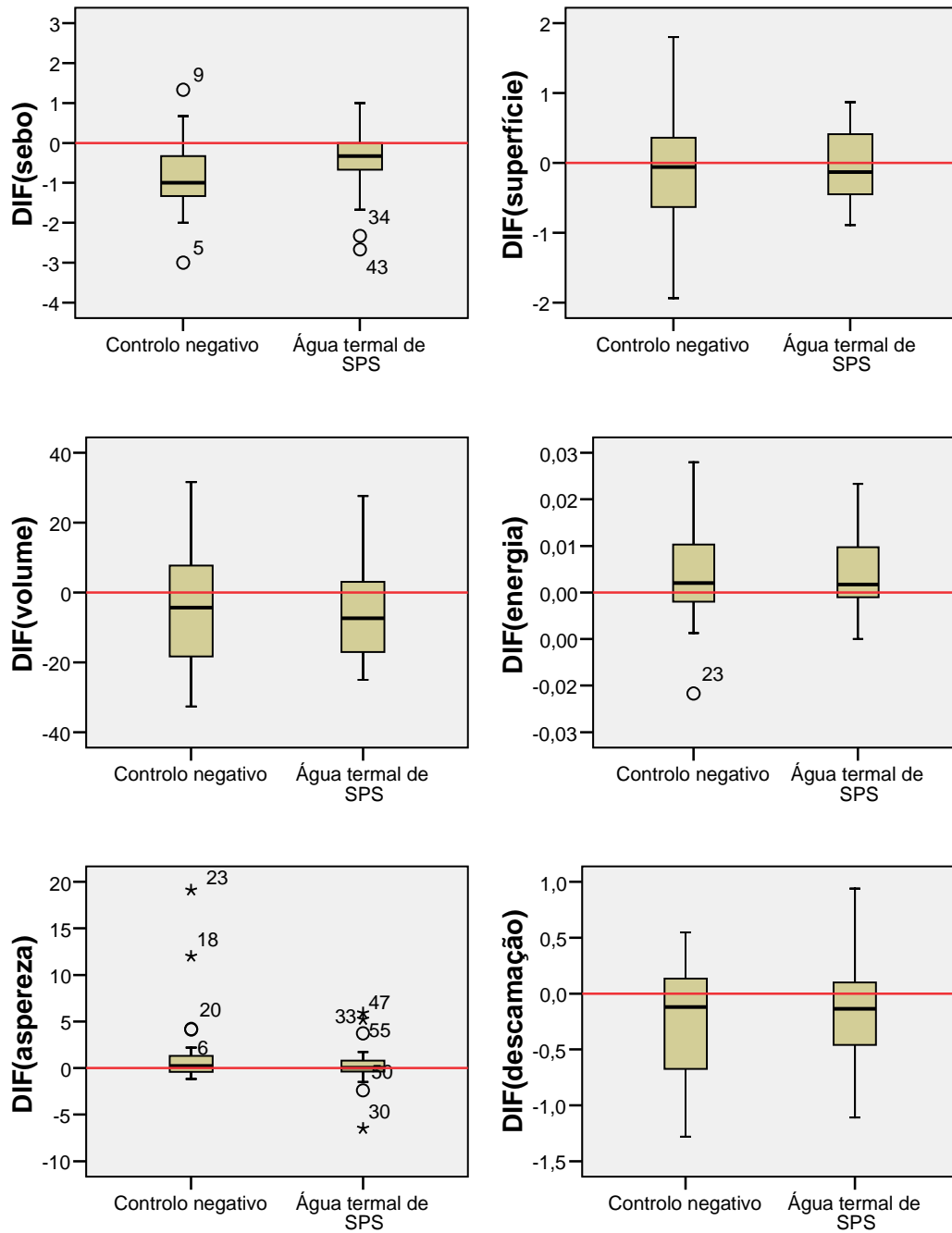


Figura 2-27 (continuação) – Gráficos de caixa de bigodes ilustrativos das diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

Parte Experimental

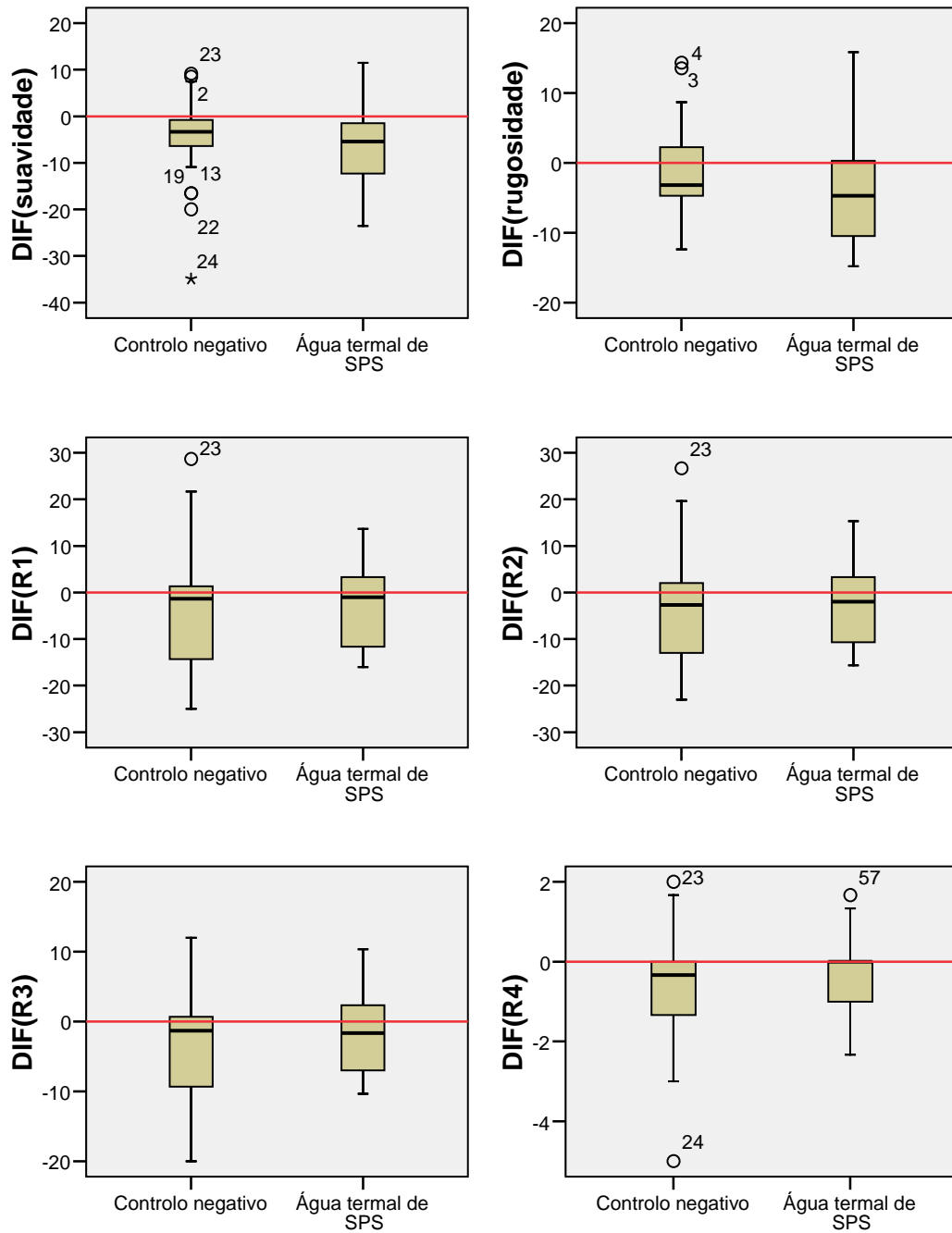


Figura 2-27 (continuação) – Gráficos de caixa de bigodes ilustrativos das diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

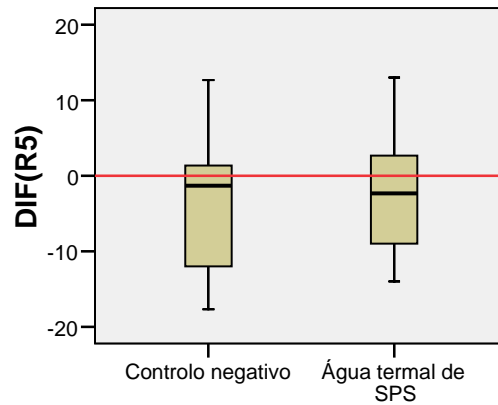


Figura 2-27 (continuação) – Gráficos de caixa de bigodes ilustrativos das diferenças dos parâmetros biométricos observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

Avaliou-se a normalidade dos resultados das diferenças dos vários parâmetros biométricos avaliados através do teste de Shapiro-Wilk, tendo-se verificado que a grande maioria apresenta uma distribuição normal (ANEXOS, Tabela 3-8). Nos casos em que a distribuição dos resultados se apresenta não normal avaliaram-se as medidas de simetria e de achatamento das distribuições (ANEXOS, Tabela 3-9). A maioria das distribuições não normais apresentam-se assimétricas positivas e leptocúrticas.

Com o objectivo de comparar as diferenças de cada um dos parâmetros biométricos obtidas nos dois antebraços realizaram-se testes de *t-Student* emparelhados (nos casos em que a distribuição era normal) e testes de Wilcoxon (nos casos em que a distribuição não era normal) (Tabela 2-8, Tabela 2-9).

Tabela 2-8 – Testes de *t-Student* emparelhados que comparam os valores das diferenças dos parâmetros biométricos (que apresentaram uma distribuição normal) obtidas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS com as obtidas com o controlo negativo.

	Estatística t	Graus de liberdade	Valor de p
DIF(hidratação)	-2,568	28	<b>0,016</b>
DIF(sebo)	-1,255	28	0,220
DIF(pH)	-1,060	28	0,298
DIF(superfície)	-0,749	28	0,460
DIF(volume)	-0,029	28	0,977
DIF(energia)	-0,149	28	0,882
DIF(descamação)	-1,560	28	0,130
DIF(rugosidade)	2,175	28	<b>0,038</b>
DIF(R3)	-0,299	28	0,767
DIF(R4)	-0,391	28	0,699
DIF(R5)	-0,947	28	0,352

Tabela 2-9 – Testes de Wilcoxon que comparam os valores das diferenças dos parâmetros biométricos (que apresentaram uma distribuição não normal) obtidas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS com as obtidas com o controlo negativo.

	Z	Valor de p
DIF(aspereza)	-0,746	0,456
DIF(suavidade)	-0,962	0,336
DIF(R1)	-0,022	0,983
DIF(R2)	-0,130	0,897

A hidratação cutânea aumentou de modo estatisticamente significativo no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS (Figura 2-14, Figura 2-22, Tabela 2-8). Numa análise detalhada dos resultados individuais obtidos pode observar-se que ocorreu um aumento deste parâmetro na grande maioria dos voluntários (Figura 2-28). Este aumento verificou-se em 96,5% dos casos no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e em 86,2% no controlo negativo.

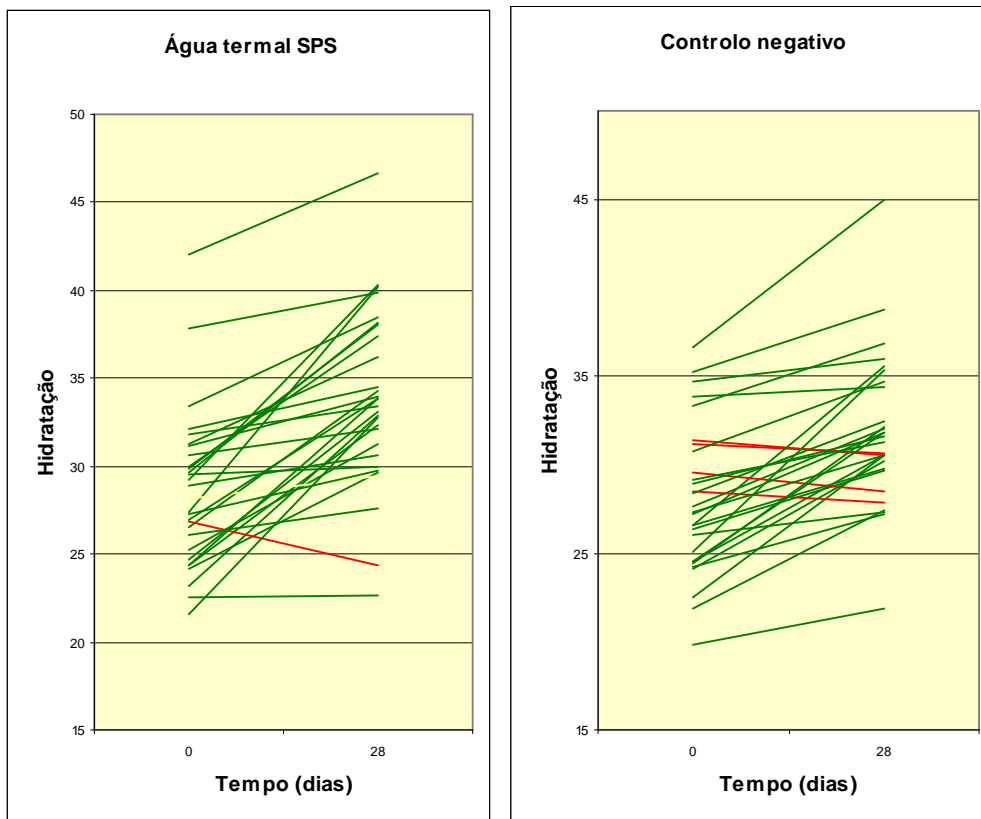


Figura 2-28 – Valores de hidratação (H) obtidos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS e no controlo negativo de cada um dos voluntários, antes (t0) e após os 28 dias de ensaio (t28) (linha verde –  $H_{t28} > H_{t0}$ ; linha vermelha –  $H_{t28} < H_{t0}$ ).

Verifica-se ainda que em 66% dos casos a diferença da hidratação no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS [DIF(h)<sub>A</sub>] foi superior à diferença da hidratação do controlo negativo [DIF(h)<sub>C</sub>] (Figura 2-29). Assim, apesar de ter ocorrido um aumento de hidratação em ambos os antebraços, na maioria dos voluntários, a intensidade do efeito foi superior no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS.

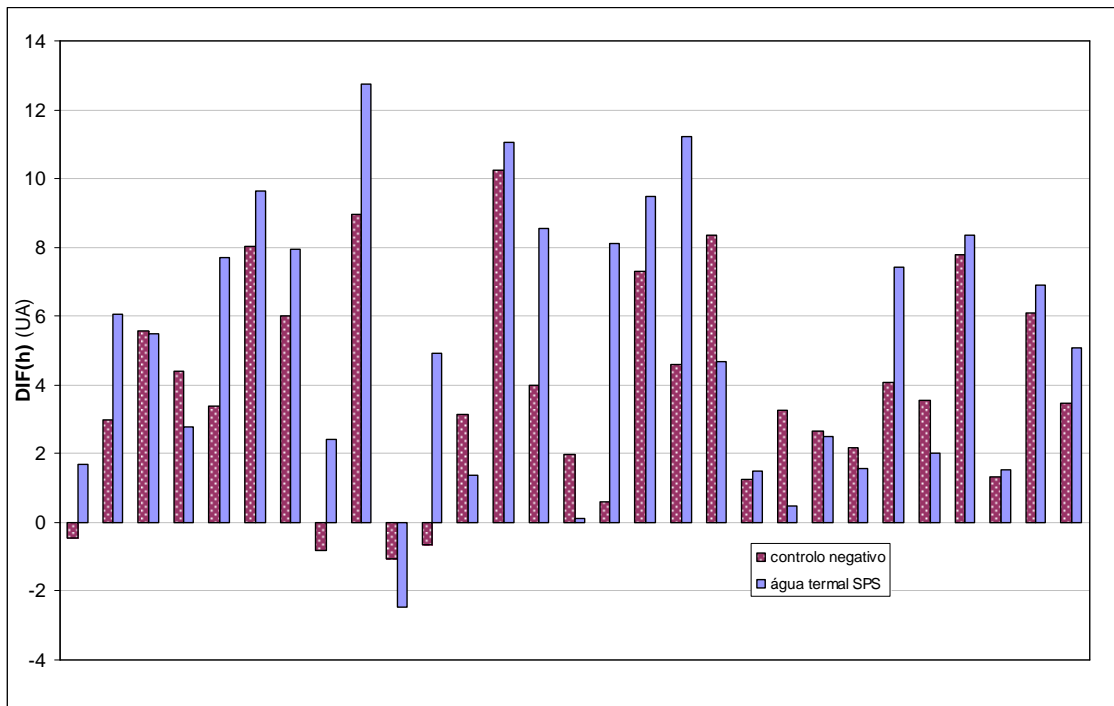


Figura 2-29 – Diferença da hidratação observada no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

Calculou-se ainda a variação entre as diferenças da hidratação observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS (A) e no controlo negativo (C) para cada voluntário:

$$\Delta DIF(h) = DIF(h)_A - DIF(h)_C$$

Verifica-se que a média dos valores positivos desta variação, que corresponde aos casos em que ocorreu um aumento da hidratação proporcionada pela água termal, foi de 2,85 e que a média dos valores negativos desta diferença foi de -1,54. Assim, observa-se que o valor absoluto da variação foi superior nos casos em que houve uma melhoria da hidratação proporcionada pela água termal de SPS.

Da análise dos resultados experimentais observa-se ainda que ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa da rugosidade no antebraço em que foi aplicada a água termal SPS (Figura 2-14, Figura 2-22, Tabela 2-8). Numa análise detalhada dos resultados individuais obtidos pode observar-se que a água termal de SPS provocou uma diminuição da rugosidade da superfície cutânea em 72,4% dos casos contra 62% no controlo negativo (Figura 2-30).

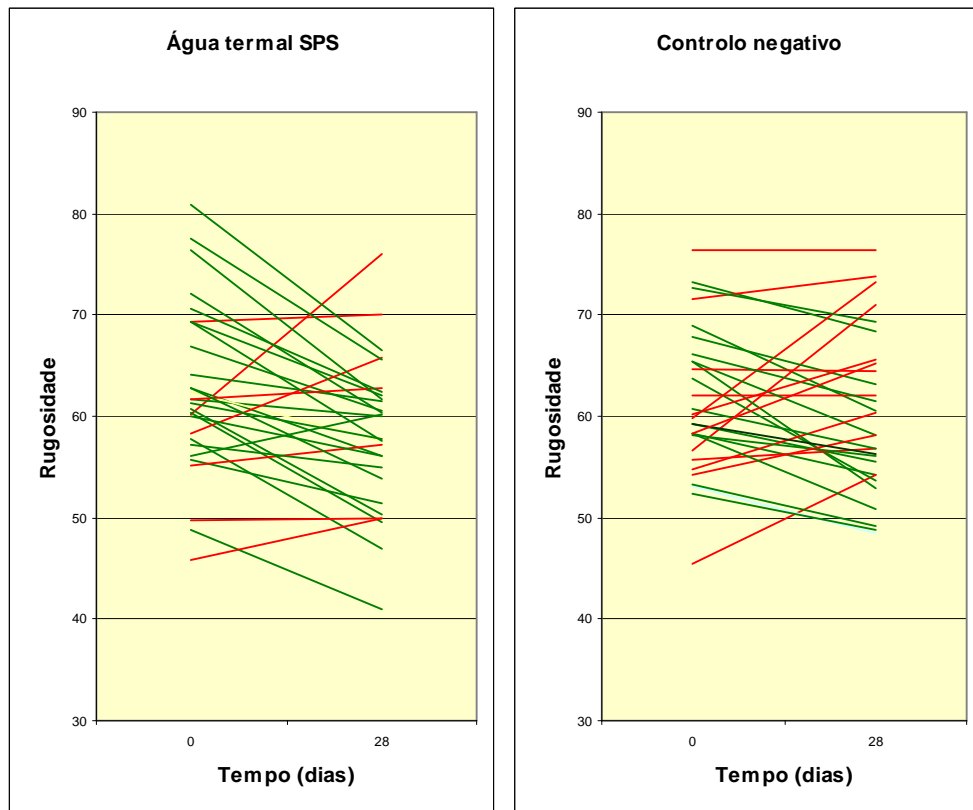


Figura 2-30 – Valores de rugosidade (R) obtidos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS e no controlo negativo com todos os voluntários, antes (t0) e após os 28 dias de ensaio (t28) (linha verde –  $R_{t28} < R_{t0}$ ; linha vermelha –  $R_{t28} > R_{t0}$ ).

Em 59% dos casos o valor da diferença da rugosidade no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS [DIF(r)<sub>A</sub>] foi inferior ao valor da diferença da rugosidade do controlo negativo [DIF(r)<sub>C</sub>] (Figura 2-31). Ou seja, apesar de ter ocorrido uma diminuição da rugosidade em ambos os antebraços em vários dos voluntários, na maioria dos casos a intensidade do efeito foi superior no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS.

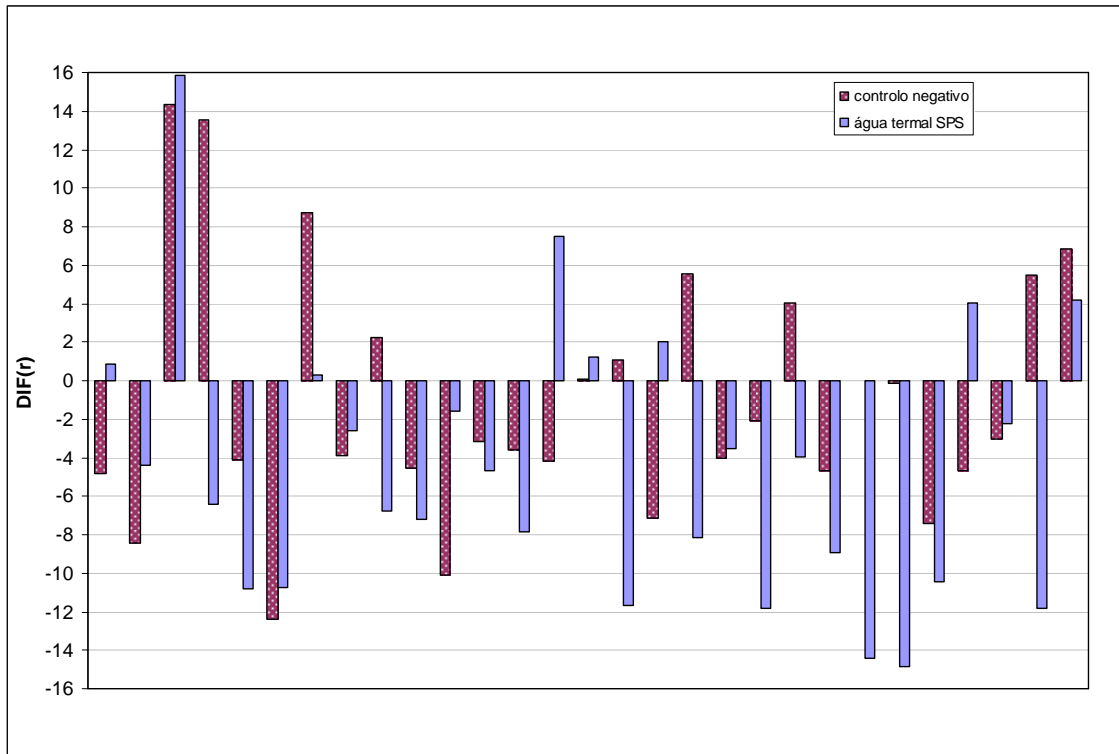


Figura 2-31 – Diferença da rugosidade observada no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo.

Além disso, calculou-se a variação entre as diferenças da rugosidade observadas no antebraço em que foi aplicada a água termal de SPS e no controlo negativo para cada voluntário:

$$\Delta DIF(r) = DIF(r)_A - DIF(r)_C$$

Verifica-se que a média dos valores negativos desta variação, que corresponde aos casos em que ocorreu uma melhoria da rugosidade proporcionada pela água termal, foi de -9,02 e que a média dos valores positivos desta variação foi de 4,56. Assim, observa-se que o valor absoluto da variação da rugosidade foi superior nos casos em que houve uma melhoria deste parâmetro proporcionada pela água termal de SPS.

No que se refere aos parâmetros sebo, pH e restantes parâmetros do relevo (superfície, volume, energia, descamação, aspereza, suavidade, R1, R2, R3, R4 e R5) não se observaram diferenças estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre a água termal SPS e o controlo negativo (Tabela 2-8, Tabela 2-9).

2.3.3. Avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS

A aplicação de uma solução aquosa de SLS a 2% (m/v), sob oclusão e durante 24 horas, nos locais onde iam ser aplicados os produtos a testar (água termal de SPS e água purificada) provocou um aumento drástico dos valores de TEWL (Tabela 2-10).

Tabela 2-10 – Valores de TEWL observados antes (Dia 1) e após (Dia 2) a aplicação de SLS nos locais onde iam ser aplicadas a água termal de SPS e a água purificada.

Local de aplicação	Dia 1	Dia 2
Água termal SPS	9,57 ± 4,09	36,63 ± 15,75
Água purificada	9,31 ± 3,03	31,22 ± 10,59

Através do teste de Shapiro-Wilks avaliou-se a normalidade dos resultados de TEWL obtidos no dia 2, ou seja, após a irritação cutânea provocada pelo SLS (ANEXOS, Tabela 3-10). Os resultados de TEWL no local onde ia ser aplicada a água purificada não seguem uma distribuição normal, tendo-se avaliado as medidas de simetria e de achatamento para este caso (ANEXOS, Tabela 3-11). A distribuição destes resultados apresenta-se simétrica e mesocúrtica.

Os valores de TEWL obtidos no dia 2, ou seja, após a irritação provocada pelo SLS, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os locais em que foram testadas a água termal de SPS e a água purificada (Tabela 2-11). Assim, pode afirmar-se que os produtos foram testados em locais da superfície cutânea igualmente irritados.

Tabela 2-11 – Teste de *t-Student* que compara os valores de TEWL obtidos no dia 2 nos dois locais.

	Estatística t	Graus de liberdade	Valor de p	Intervalo de confiança	
				Inferior	Superior
Dia 2	1,287	32	0,207	-3,404	15,098

Na Figura 2-32 encontram-se representados os valores absolutos de TEWL obtidos antes (dia 2) e após (dia 4) a aplicação de água termal de SPS ou de água purificada nos locais previamente irritados com SLS. No dia 4 parece haver uma diminuição da TEWL no local em que foi aplicada a água termal de SPS, contrariamente ao que sucede no local em que foi aplicada a água purificada, no qual parece ter ocorrido um aumento da TEWL (Figura 2-32).

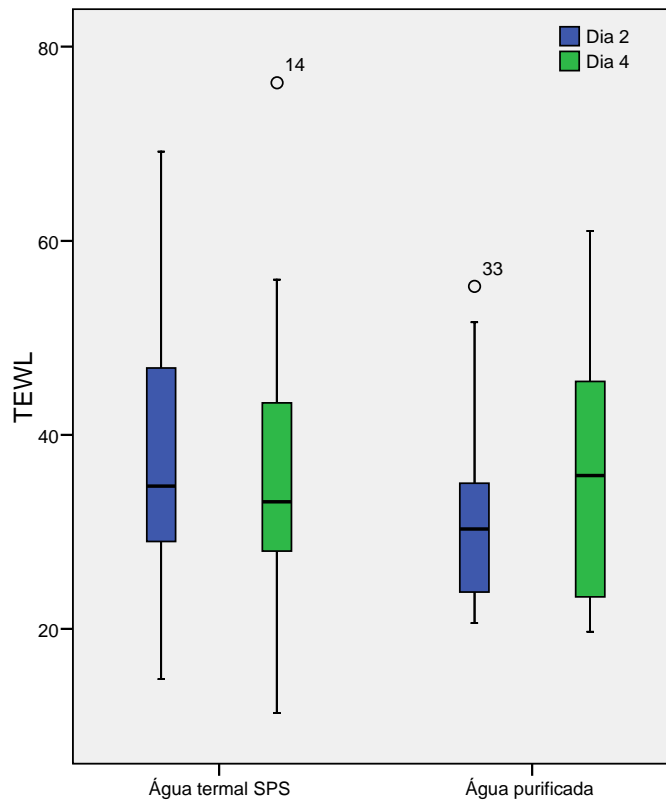


Figura 2-32 – Gráfico de caixa de bigodes ilustrativo dos resultados de TEWL observados antes (dia 2) e após (dia 4) a aplicação de água termal de SPS e de água purificada nos locais previamente irritados com SLS.

Numa análise detalhada dos resultados individuais obtidos pode observar-se que, após a aplicação de água termal de SPS, o valor absoluto de TEWL diminuiu em oito voluntários (47% dos casos) e aumentou em nove (53% dos casos) (Figura 2-33). Após a aplicação de água purificada o valor absoluto de TEWL diminuiu em 3 voluntários (18% dos casos) e aumentou em 14 (82% dos casos) (Figura 2-33).

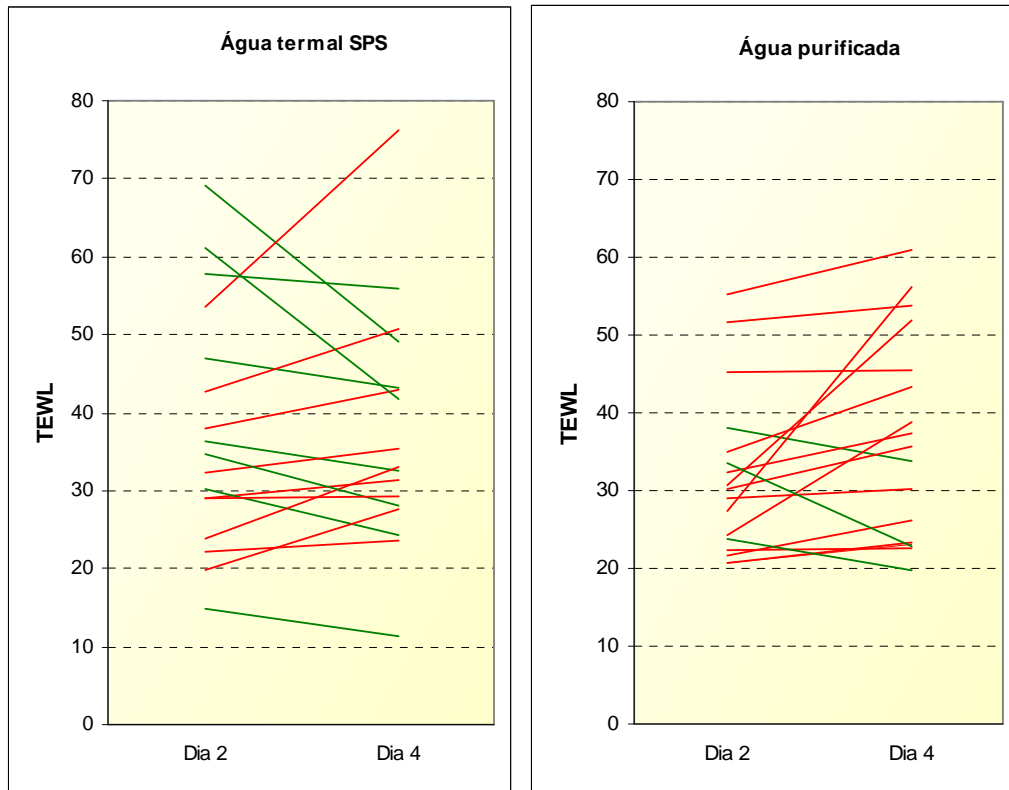


Figura 2-33 – Valores de TEWL obtidos antes e após a aplicação de água termal de SPS e de água purificada (linha verde –  $TEWL(Dia2) > TEWL(Dia4)$ ; linha vermelha –  $TEWL(Dia2) < TEWL(Dia4)$ ).

Verifica-se ainda que em 82,4% dos casos os valores da diferença da TEWL no local em que foi aplicada a água termal de SPS  $[DIF(TEWL)_{AT}]$  são inferiores aos valores da diferença da TEWL no local em que foi aplicada a água purificada  $[DIF(TEWL)_{AP}]$  (Figura 2-34). Deste modo, verifica-se que na grande maioria dos voluntários a água termal de SPS permitiu uma melhoria do estado da barreira cutânea em relação à água purificada.

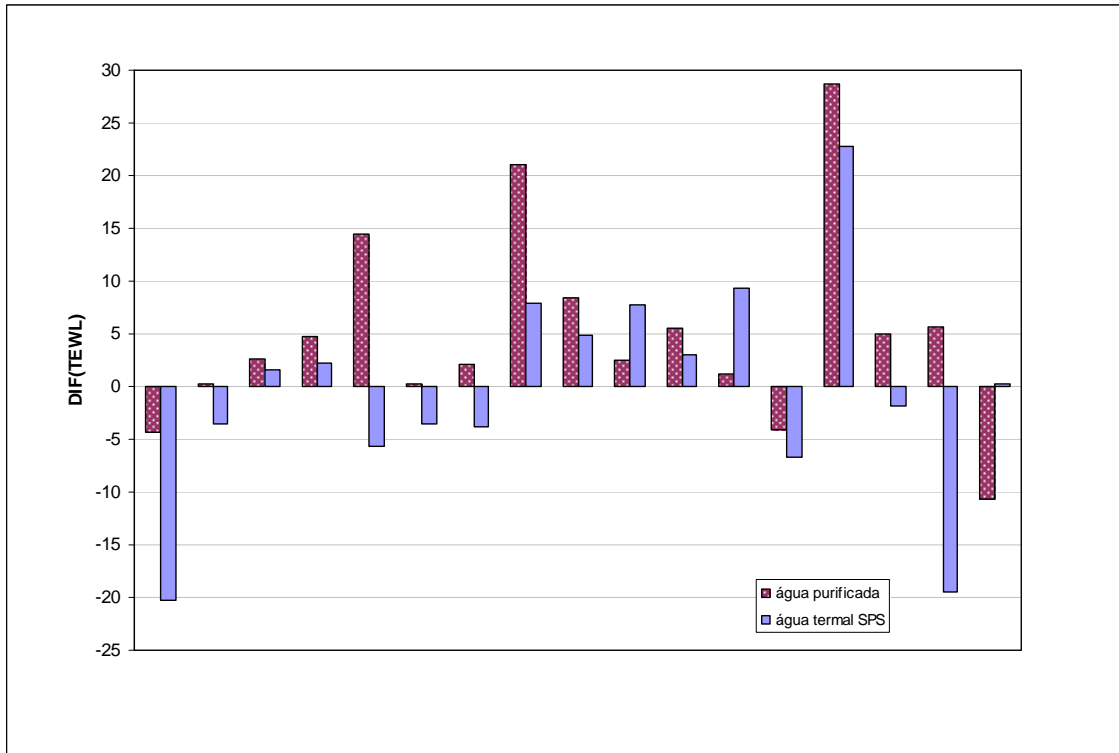


Figura 2-34 – Diferenças da TEWL observadas com água termal SPS e com água purificada em cada voluntário.

Na Figura 2-35 e na Tabela 2-12 encontram-se representadas as diferenças de TEWL obtidas no local em que foi aplicada a água termal de SPS e no local em que foi aplicada a água purificada.

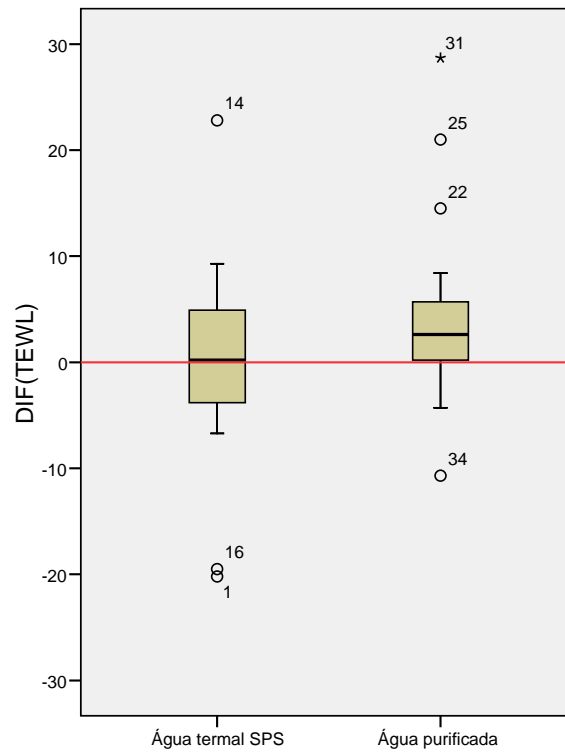


Figura 2-35 – Gráfico de caixa de bigodes representativo da diferença da TEWL no local em que foi aplicada água termal de SPS e no local em que foi aplicada água purificada.

Tabela 2-12 – Valores médios da diferença da TEWL obtidos no local em que foi aplicada água termal de SPS e no local em que foi aplicada água purificada.

	Água termal de SPS	Água purificada
Média DIF(TEWL)	-0.30 ± 10.24	4.89 ± 9.41

Os resultados das diferenças de TEWL obtidos nos dois locais apresentaram distribuições normais (ANEXOS, Tabela 3-12).

Através de um teste de *t-Student* emparelhado verificou-se que há diferenças estatisticamente significativas entre o local em que foi aplicada a água termal de SPS e o local em que foi aplicada água purificada (Tabela 2-13).

Tabela 2-13 – Teste de *t-Student* emparelhado que compara as diferenças de TEWL obtidas no local em que foi aplicada água termal de SPS com as obtidas no local em que foi aplicada água purificada.

Estatística t	Graus de liberdade	Valor de p	Intervalo de confiança	
			Inferior	Superior
-2,29048	16	0,036	-10,001	-0,387



## 2.4. Discussão

No primeiro ensaio realizado no âmbito da presente dissertação avaliaram-se os efeitos de algumas águas termais comercializadas em Portugal (águas termais da *Avène*, da *Uriage*, de *La Roche-Posay* e da *Vichy*) e da água termal de SPS sobre a hidratação da superfície cutânea. Após uma única aplicação, as águas termais da *Avène*, de *La Roche-Posay* e de SPS pareceram não modificar o estado de hidratação da superfície cutânea. As águas termais da *Vichy* e da *Uriage* parecem proporcionar um ligeiro aumento da hidratação cutânea, que se mantém durante cinco horas após a aplicação. Todavia, verifica-se que, de todos os produtos testados, somente a glicerina a 85% (m/m) (controlo positivo) permitiu um aumento significativo da hidratação basal da superfície cutânea, que se manteve durante as cinco horas subsequentes à aplicação. Além disso, apenas este produto se distinguiu, de modo estatisticamente significativo, dos outros produtos testados.

Segundo Faílde *et al.* as águas termais são utilizadas na cosmética com o objectivo de melhorar a hidratação, a flexibilidade e a elasticidade da pele, mas também com vista a alcançar um efeito anti-inflamatório, calmante, dessensibilizante, cicatrizante e antioxidante [6]. Como se referiu anteriormente, a água termal da *Avène* alega propriedades calmantes e anti-irritantes [12]. A rotulagem do vaporizador de água termal de *La Roche-Posay* refere que esta é antioxidante, suaviza e descongiona a pele [13]. No que se refere à água termal da *Vichy*, a rotulagem do produto afirma que este suaviza a pele sensível e reforça as defesas da pele [14]. Segundo a rotulagem do vaporizador de água termal da *Uriage*, esta água suaviza a pele, atenua a vermelhidão, hidrata e reforça a protecção natural da pele [15]. Assim, é de salientar que, das águas termais comercializadas em Portugal que foram testadas no ensaio acima referido, efectuado no âmbito desta dissertação, apenas a água termal da *Uriage* refere especificamente possuir um poder hidratante. Neste ensaio, esta água termal, após uma única aplicação, pareceu exercer um ligeiro efeito hidratante, embora não tenha apresentado significado estatístico. Presumivelmente, a utilização de um número de voluntários superior teria permitido observar diferenças estatisticamente significativas antes e após a aplicação desta água termal, uma vez que a variabilidade dos resultados foi muito grande. No que se refere às restantes águas termais comercializadas em Portugal que foram testadas neste ensaio, somente a da *Vichy* também pareceu provocar um efeito hidratante. No entanto, a rotulagem deste produto não refere especificamente esta propriedade.

No estudo de Bacle *et al.*, anteriormente citado, um painel constituído por 36 voluntários, do sexo feminino, treinados para efectuar análise sensorial comparativa, avaliou as percepções sensoriais conferidas sobre a pele antes e cinco e dez minutos após a aplicação de diferentes águas termais (água termal da *Avène*, de *La Roche Posay*, da *Vichy* e da *Uriage*) [57]. Cinco minutos após a aplicação, todas as águas testadas provocaram uma sensação de frescura na pele. Dez minutos após a aplicação, todas as águas termais testadas induziram sensações de suavidade e conforto da pele. A intensidade destas sensações apresentou-se inversamente proporcional ao grau de mineralização das águas termais (Tabela 2-14). Assim, as águas termais que apresentam menor grau de mineralização (ou seja, as águas termais da *Avène* e a de *La Roche-Posay*) provocaram sensações de suavidade e conforto de intensidade superior às induzidas pelas águas termais com maior grau de mineralização (ou seja, as águas termais da *Vichy* e a da *Uriage*). No entanto, somente a água termal da *Avène* se distinguiu de modo estatisticamente significativo das águas termais da *Vichy* e da *Uriage*.

Tabela 2-14 – Mineralização das águas termais da *Avène*, de *La Roche-Posay*, da *Vichy* e da *Uriage* [57].

Águas termais	Mineralização (g/l)
Avène	0,20
La Roche-Posay	0,45
Vichy	5
Uriage	11

Os autores deste estudo sugeriram a hipótese das águas termais menos mineralizadas, ou seja da *Avène* e de *La Roche-Posay*, possuírem um maior poder hidratante, que justificaria as sensações de suavidade e conforto da pele mais intensas [57]. No entanto, no ensaio acima referido, efectuado no âmbito da presente dissertação, verificou-se precisamente o inverso, uma vez que as águas termais da *Vichy* e da *Uriage*, ou seja, as mais mineralizadas, parecem ter aumentado a hidratação cutânea, enquanto que as águas termais da *Avène* e de *La Roche-Posay* não alteraram esta propriedade. Deste modo, segundo os resultados deste ensaio, a intensidade das sensações de suavidade e de conforto para a pele conferidas pelas águas termais menos mineralizadas deverá ser atribuída a propriedades distintas do

poder hidratante. Além disso, como se referiu anteriormente, estas águas termais não alegam possuir propriedades hidratantes.

No estudo realizado por Elkhyatn *et al.* a água termal de *Saint Gervais*<sup>®</sup> aumentou a hidratação cutânea, imediatamente após a sua aplicação sobre a pele de vinte voluntários do sexo feminino [58]. No entanto, trinta minutos após a aplicação desta água termal os valores de hidratação cutânea encontravam-se próximos dos valores basais. Deste modo, o efeito hidratante provocado por esta água termal foi transitório, não se traduzindo num incremento real da hidratação da superfície cutânea. Na metodologia do ensaio acima referido, realizado no âmbito da presente dissertação, a primeira determinação foi realizada somente aos trinta minutos após aplicação dos produtos. Assim, os resultados obtidos neste ensaio com as águas termais da *Avène*, da *Uriage*, de *La Roche-Posay* e da *Vichy* e de SPS foram similares aos obtidos por Elkhyatn *et al.* com a água termal de *Saint Gervais*<sup>®</sup>.

Encontram-se publicados estudos que demonstram o poder hidratante sobre a superfície cutânea de algumas lamas termais [36,60]. Comacchi *et al.* realizaram um estudo com vista a avaliar os efeitos cutâneos provocados por uma lama termal de *Montecatini*, após um único tratamento, em doze indivíduos com dermatite seborreica [60]. As medições da hidratação cutânea foram efectuadas antes e 20 e 40 minutos após a aplicação da lama termal. Foi observado um aumento significativo da hidratação cutânea vinte minutos após a aplicação da lama termal, que se manteve constante aos quarenta minutos do ensaio. Argenziano *et al.* estudaram o efeito de três tipos de lamas termais sobre a hidratação cutânea, após uma única aplicação [36]. Cada produto foi testado em quinze voluntários e as medições da hidratação foram efectuadas antes da aplicação e em três tempos após a aplicação – 0 (imediatamente após aplicação), 20 e 60 minutos. Todas as lamas termais testadas provocaram um aumento da hidratação cutânea, que se manteve até uma hora após a aplicação. Assim, as lamas termais, após uma única aplicação, parecem proporcionar efeitos hidratantes superiores aos conferidos pelas águas termais.

No âmbito da presente dissertação procedeu-se ainda ao estudo dos efeitos da água termal de SPS sobre a hidratação, o pH, o sebo e o relevo cutâneos, após aplicações repetidas, duas vezes por dia, durante 28 dias consecutivos. Na análise dos resultados experimentais obtidos neste estudo observou-se que a água termal de SPS aumenta de modo estatisticamente significativo a hidratação cutânea. Como se referiu anteriormente, o EC é coberto por um filme hidro-lipídico, que contém factores humectantes naturais [59]. Dentro destes factores, incluem-se os iões cloreto, sódio, potássio, amónia, cálcio, magnésio e fosfato, que apresentam características

higroscópicas, o que lhes confere a capacidade de reter água [58]. Fisiologicamente, esta actividade concorre para manter as camadas mais externas do EC hidratadas, independentemente das acções dessecantes do meio externo. Assim, a capacidade que a água termal de SPS apresenta de hidratar a pele, após aplicações repetidas, pode estar relacionada com o aporte de componentes pertencentes aos factores humectantes naturais da pele. No ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação cutânea, após uma única aplicação, realizado no âmbito da presente dissertação, a água termal de SPS não provocou um aumento da hidratação. Neste ensaio verificou-se ainda que as águas termais com maior grau de mineralização parecem promover um efeito hidratante superior. Estas águas termais permitem um aporte superior de minerais à pele, em cada aplicação, em relação às águas termais menos mineralizadas, o que poderá justificar, pelo menos em parte, o seu efeito hidratante logo após uma única aplicação. Presumivelmente, é a aplicação repetida de água termal de SPS (uso quotidiano) que proporciona uma acumulação de minerais a nível da pele, que promovem a hidratação cutânea.

Demonstrou-se ainda que a água termal de SPS, após aplicações repetidas, não altera os valores do sebo cutâneo. Como se referiu anteriormente, algumas águas termais têm sido utilizadas no tratamento de doenças dermatológicas associadas a elevados níveis de sebo cutâneo. Ghersetich *et al.* referem que as águas termais sulfúreas são eficazes na remoção do excesso de sebo das peles mistas e oleosas [54]. A água termal de SPS é sulfúrea, no entanto, o seu grau de sulfuração decresce bruscamente assim que esta é extraída da sua fonte natural. Deste modo, não era espectável que esta água apresentasse actividade sobre o sebo cutâneo nas condições deste ensaio. Por outro lado, no ensaio de avaliação dos efeitos da água termal de SPS, após aplicações repetidas, os critérios de aceitação dos voluntários foram bastante abrangentes, não tendo sido efectuada uma selecção por tipos de pele. Caso o critério fosse dirigido para indivíduos com pele oleosa, provavelmente os resultados teriam sido diferentes. Por exemplo, estudos anteriormente citados demonstraram que algumas águas termais diminuem os valores de sebo cutâneo de indivíduos com pele seborreica [60,61].

O pH da superfície cutânea é encarado como um importante indicador funcional da pele, fundamental para o desempenho das funções primárias de defesa do invólucro cutâneo, nomeadamente bactericida e fungicida [59]. No estudo realizado por Elkhyatn *et al.*, a água termal de *Saint Gervais*<sup>®</sup>, aumentou o pH da pele, do valor basal de  $3,8 \pm 0,9$  (média  $\pm$  desvio padrão) para o valor de  $4,1 \pm 0,8$  (média  $\pm$  desvio padrão), trinta minutos após a sua aplicação sobre a pele seca de vários voluntários

[58]. A água termal de SPS, após aplicações repetidas, durante 28 dias consecutivos, sobre a superfície cutânea do antebraço, também pareceu provocar um ligeiro aumento do pH, que, todavia, não apresentou significância estatística. Deste modo, pode afirmar-se que esta água termal não altera os valores fisiológicos do pH cutâneo.

No que se refere aos parâmetros do relevo cutâneos, a água termal de SPS diminuiu de modo estatisticamente significativo a rugosidade da superfície cutânea. Além disso, parece ter ocorrido um aumento da energia e uma diminuição da descamação, do volume e dos parâmetros do micro-relevo. No entanto, nestes últimos casos não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Ma'or et al. avaliaram o efeito sobre a aspereza da pele (avaliada por perfilometria óptica de réplicas de silicone) de três produtos diferentes: um gel placebo, um gel comercial anti-rugas e o mesmo gel comercial anti-rugas incorporado com uma solução concentrada de minerais da água do mar Morto [63]. Este ensaio englobou 20 voluntários do sexo feminino que aplicaram os produtos a testar no antebraço, duas vezes ao dia, durante quatro semanas. Todos os produtos testados provocaram uma melhoria do relevo cutâneo no final do ensaio. Todavia, o gel comercial anti-rugas contendo uma solução concentrada de minerais da água do mar Morto provocou uma diminuição da aspereza da pele superior, distinguindo-se significativamente dos outros produtos testados. Deste modo, a aplicação cutânea de minerais da água do mar Morto parece provocar uma melhoria do relevo da pele, à semelhança dos efeitos observados com a água termal de SPS.

É generalizadamente reconhecido o importante papel dos hidratantes na melhoria do relevo da pele [97]. Assim, a melhoria da rugosidade da pele provocada pela água termal de SPS poderá estar relacionada com a melhoria da hidratação cutânea, que também foi observada neste estudo. Além disso, as aparentes melhorias a nível da energia e da descamação também poderão estar associadas a uma melhoria da hidratação.

No trabalho experimental desenvolvido no âmbito da presente dissertação, avaliou-se ainda o efeito da água termal de SPS na irritação cutânea, provocada pelo sulfato de laurilo e sódio (SLS), através de determinações de perda transepidermica de água (TEWL). Neste ensaio, de acordo com o esperado, a solução aquosa de SLS a 2% (m/v), sob oclusão, durante 24 horas, provocou um aumento dos valores da perda transepidermica de água. Vários trabalhos descrevem que os valores da TEWL obtidos após a exposição ao SLS, durante 24 horas sob oclusão, podem aumentar gradualmente durante as 48 a 72 horas que sucedem a retirada das câmaras Finn [84]. Por exemplo, Katsarou *et al.*, num estudo similar a este, observou aumentos nos

valores da TEWL até 48 horas após a irritação provocada pelo SLS [85]. No ensaio realizado no âmbito da presente dissertação também se observaram aumentos nos valores da TEWL obtidos 48 horas após a irritação provocada pelo SLS, nomeadamente em 82% dos voluntários, no local que esteve em contacto com água purificada e em 53% dos voluntários, no local que esteve em contacto com água termal de SPS. Assim, a aplicação deste último produto permitiu uma diminuição da TEWL, dois dias após a irritação provocada pelo SLS, em 47% dos voluntários. Verificou-se ainda que 48 horas após a irritação provocada pelo SLS, as diferenças da TEWL nos locais em que foi aplicada água termal foram inferiores às diferenças da TEWL nos locais em que foi aplicada água purificada em 82,4% dos voluntários. A água termal de SPS provocou uma melhoria estatisticamente significativa da irritação cutânea, aumentando a velocidade de recuperação da função de barreira da pele, em comparação com a água purificada.

Como se referiu anteriormente, encontram-se publicados na literatura científica vários trabalhos que demonstram a eficácia de algumas águas termais, mas também de outras soluções aquosas mineralizadas, na diminuição da irritação cutânea provocada pelo SLS [20-24]. Algumas águas termais e outras soluções aquosas mineralizadas têm também demonstrado eficácia na diminuição do eritema provocado por outros factores [25,28] e no tratamento de feridas, acelerando a recuperação da barreira cutânea [29-31].

No entanto, os mecanismos de acção que desencadeiam a actividade anti-irritante das águas termais ainda não se encontram devidamente clarificados. É presumível que estas águas apresentem alguns elementos químicos em comum que possam desempenhar um papel importante no processo de recuperação da barreira cutânea.

Nos estudos anteriormente referidos, soluções aquosas contendo cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, lactato de magnésio, sulfato de magnésio ou enriquecidas em dióxido de carbono e soluções aquosas contendo cloreto de magnésio e cloreto de cálcio (nos casos em que a proporção entre as concentrações de cálcio e as concentrações de magnésio era inferior a 1) melhoraram a irritação cutânea provocada pelo SLS [22,24]. O dióxido de carbono dissolve-se na água, originando ácido carbónico, que, por sua vez, se dissocia rapidamente nos iões bicarbonato e hidrogénio. Deste modo, pode supor-se que os iões bicarbonato, sódio, cloreto, potássio, magnésio, sulfato e cálcio, que fazem frequentemente parte da composição das águas termais, possam ser os responsáveis pela actividade anti-irritante destas.

O cálcio regula a proliferação e a diferenciação dos queratinócitos e apresenta um papel importante na reposição da função de barreira da epiderme [104]. Fisiologicamente, existe um gradiente da concentração de cálcio na epiderme, que é crescente a partir das camadas mais profundas até às mais externas. Assim, no extracto basal e no extracto espinhoso o cálcio é escasso e a sua concentração aumenta gradualmente ao longo das camadas da epiderme até ao extracto granuloso. Todavia, a partir desta camada da epiderme verifica-se um declínio brusco da concentração de cálcio até ao extracto córneo. Quando a epiderme é agredida, o gradiente de cálcio é afectado, ocorrendo uma diminuição da concentração de cálcio a nível das camadas mais superficiais da epiderme (extracto granuloso) e um aumento da concentração de cálcio no extracto córneo. Lee *at al.* demonstraram que a imersão da superfície cutânea agredida numa solução aquosa com elevada concentração de cálcio provoca uma diminuição da recuperação da função de barreira da pele [105]. A diminuição da concentração de cálcio a nível das camadas mais superficiais da epiderme, subsequente à agressão, provoca a libertação dos corpos lamelares que induzem a recuperação da barreira cutânea. Assim, a imersão da superfície cutânea agredida numa solução aquosa com elevada concentração de cálcio provoca uma diminuição da recuperação da função de barreira da pele porque aumenta a concentração de cálcio a nível das camadas mais superficiais da epiderme e, conseqüentemente, inibe a libertação dos corpos lamelares. Deste modo, o aporte de cálcio à superfície cutânea agredida não melhora a função de barreira da pele, pelo que a actividade anti-irritante das águas termais não parece ser atribuível a este elemento.

O potássio também parece exercer um efeito importante na manutenção da homeostase da barreira cutânea [105]. Lee *at al.* demonstraram que elevadas concentrações extra-celulares de potássio provocam uma diminuição da recuperação da barreira cutânea. Pelo contrário, quando a concentração extracelular deste ião é baixa a recuperação da barreira cutânea é acelerada. Assim, o aporte de potássio à superfície cutânea agredida também não melhora a função de barreira da pele, pelo que a actividade anti-irritante das águas termais também não parece ser atribuível a este elemento.

Bock et al., com o intuito de justificar a actividade anti-irritante de uma solução aquosa enriquecida em dióxido de carbono, sugeriram que esta água poderia provocar a formação de bicarbonato de potássio e de bicarbonato de cálcio [24]. Conseqüentemente, a aplicação desta água iria provocar a diminuição dos níveis extra-celulares de cálcio e de potássio, acelerando a recuperação da barreira cutânea.

Deste modo, o bicarbonato pode ser o responsável pela actividade anti-irritante das águas termais, actuando através deste mecanismo de acção.

Hipoteticamente, outros aniões, como o cloreto e o sulfato também poderão interagir da mesma forma com o cálcio e com o potássio e, assim, acelerar a recuperação da barreira cutânea. Segundo esta teoria, a actividade anti-irritante anteriormente referida das soluções aquosas contendo cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, lactato de magnésio, sulfato de magnésio ou enriquecidas em dióxido de carbono seria atribuída ao conteúdo aniónico de cada uma delas. É ainda de salientar o facto das soluções aquosas contendo cloreto de magnésio e cloreto de cálcio apenas melhorarem a irritação cutânea provocada pelo SLS nos casos em que a proporção entre as concentrações de cálcio e as concentrações de magnésio era inferior a 1 [22]. Presumivelmente, concentrações de cálcio superiores antagonizariam o efeito do cloreto na diminuição dos níveis de cálcio nas camadas superiores da epiderme.

Deste modo, o efeito anti-irritante da água termal de S. Pedro do Sul poderá atribuir-se ao seu conteúdo aniónico, nomeadamente em bicarbonato, cloreto, fluoreto, sulfato e carbonato. No entanto, a água termal de SPS contém também cálcio e potássio, mas em concentrações baixas em comparação com a concentração de aniões, pelo que a actividade destes últimos não será antagonizada pelos primeiros.

Encontra-se ainda demonstrada a eficácia do boro (em concentrações entre 0,5 e 10 µg/ml) e do manganésio (em concentrações entre 0,1 e 1,5 µg/ml) na aceleração da recuperação da barreira cutânea [29]. Este efeito foi atribuído à activação da produção de metaloproteinases da matriz provocada por estes elementos [30]. Faílde *et al.* referem que o alumínio promove a hidratação [6]. A água termal de SPS contém 438 µg/ml de boro, 1,8 µg/ml de manganésio e de alumínio 16 µg/ml [17]. Assim, a melhoria da barreira cutânea provocada pela aplicação desta água termal também pode dever-se à presença destes elementos vestigiários.

O estado de hidratação da superfície cutânea assume um papel importante na manutenção da função de barreira da pele [106]. Encontram-se publicados vários estudos que demonstraram a eficácia de cremes hidratantes na melhoria da recuperação da barreira cutânea após irritação provocada pelo SLS [82,87,88]. Este efeito tem sido generalizadamente atribuído ao conteúdo lipídico destas formulações, que, alegadamente, permitirá restituir os lípidos do extracto córneo e, assim, diminuir a TEWL. No entanto, sabe-se que para que o EC possa desempenhar adequadamente a sua função de protecção o seu conteúdo em água deve manter-se acima dos 10%

[59]. Conforme se demonstrou num dos ensaios efectuados no âmbito da presente dissertação, a água termal de S. Pedro do melhora o estado de hidratação da superfície cutânea, após aplicações repetidas. Pelo exposto, a eficácia da água termal de SPS na melhoria da barreira cutânea previamente irritada com SLS também pode dever-se às suas propriedades hidratantes. Num estudo de Argenziano *et al.* uma única aplicação de várias lamas termais diferentes também provocou um aumento da hidratação cutânea e uma diminuição da perda transepidérmica de água [36]. Assim, o tratamento com estas lamas termais, além de provocar um aumento do grau de hidratação da pele, melhorou o estado da barreira cutânea, uma vez que provocou uma diminuição da evaporação de água através da pele. Comacchi *et al.* realizaram um estudo com vista a avaliar os efeitos cutâneos provocados pelas lamas termais de *Montecatini Terme Spa*, após um único tratamento, em indivíduos com dermatite seborreica [60]. Estas lamas termais provocaram um aumento da hidratação cutânea e uma diminuição da perda transepidérmica de água (TEWL).

De acordo com os estudos citados na introdução da presente dissertação, os efeitos anti-irritantes induzidos pela aplicação cutânea de águas termais, poderão estar relacionados com alterações do sistema imune, nomeadamente com a inibição das funções das células de Langerhans, com a modulação da actividade funcional de alguns subtipos de linfócitos T, com o aumento ou diminuição da síntese e/ou libertação de diferentes citocinas [3,4] e/ou com a inibição da desgranulação dos basófilos e dos mastócitos.



## **2.5. Conclusões**

A água termal de SPS apresenta uma composição físico-química semelhante à de muitas águas termais que são utilizadas no tratamento de doenças de pele e na área da Cosmética. No entanto, esta água termal tem sido utilizada principalmente no tratamento de doenças das vias respiratórias e de afecções reumáticas e do aparelho musculoesquelético.

No âmbito da presente dissertação verificou-se que a água termal de SPS, mas também as águas termais da *Vichy*, da *Uriage*, da *Avène* e de *La Roche-Posay*, após uma única aplicação sobre a pele do antebraço, não alteram o estado de hidratação basal da superfície cutânea. No entanto, após aplicações repetidas, duas vezes por dia, durante 28 dias (uso quotidiano), a água termal de SPS proporciona um aumento da hidratação cutânea e uma melhoria do relevo cutâneo, mantendo os valores fisiológicos do pH e do sebo cutâneos. A capacidade que a água termal de SPS apresentou de hidratar a pele poderá dever-se ao aporte de componentes minerais que pertencem ao grupo de factores humectantes naturais da pele.

Num outro estudo a água termal de SPS provocou uma melhoria estatisticamente significativa da irritação cutânea, aumentando a velocidade de recuperação da função de barreira da pele, em comparação com a água purificada. Este efeito poderá dever-se a um conjunto de características químicas desta água termal, nomeadamente ao seu conteúdo em aniões (bicarbonato, cloreto, fluoreto, sulfato e carbonato) e à presença dos elementos vestigiários boro, manganésio e alumínio. Além disso, o seu efeito anti-irritante poderá dever-se ao facto de esta água termal possuir a capacidade de hidratar a pele. Os efeitos anti-irritantes observados também poderão ser devidos à indução de efeitos imunomoduladores.

Em resumo, a água termal de SPS, de acordo com os resultados obtidos, é hidratante e anti-irritante, pelo que o seu campo de aplicação se poderá estender às áreas da Dermatologia e da Cosmética. Na área da Cosmética a água termal de SPS poderá ser utilizada para hidratar a pele e em situações em que se pretenda usufruir do seu efeito anti-irritante, nomeadamente em situações de eritema solar, eritema da fralda, após o barbear, após a depilação ou outras irritações cutâneas ligeiras, reforçando a protecção natural da pele. A água termal de SPS poderá ainda ser útil enquanto componente de produtos cosméticos hidratantes, para auxiliar a sua função e/ou para aumentar o seu grau de tolerância.



### **3. ANEXOS**



Tabela 3-1 – Testes de Shapiro-Wilk dos resultados obtidos antes da aplicação de cada um dos produtos no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.

Produto	Estatística	Graus de liberdade	Valor de $p$
Controlo negativo	0,979	13	0,976
Controlo positivo	0,887	13	0,090
Água purificada	0,935	13	0,400
Vichy	0,921	13	0,255
Avène	0,951	13	0,607
Uriage	0,876	13	0,063
La Roche-Posay	0,980	13	0,978
SPS	0,947	13	0,554

Tabela 3-2 – Teste de Levene dos resultados obtidos antes da aplicação de cada um dos produtos no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.

Estatística	Graus de liberdade 1	Graus de liberdade 2	Valor de $p$
0,794	7	96	0,594

Tabela 3-3 – Testes de normalidade Shapiro-Wilk das variações da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo, no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.

Tempo (min.)	Produto	Estatística	Graus de liberdade	Valor de p
30	Controlo positivo	0,967	13	0,862
	Água purificada	0,969	13	0,887
	Vichy	0,970	13	0,897
	Avène	0,959	13	0,736
	Uriage	0,950	13	0,603
	La Roche-Posay	0,983	13	0,990
	SPS	0,922	13	0,265
60	Controlo positivo	0,910	13	0,186
	Água purificada	0,921	13	0,256
	Vichy	0,973	13	0,932
	Avène	0,895	13	0,115
	Uriage	0,877	13	0,064
	La Roche-Posay	0,962	13	0,784
	SPS	0,902	13	0,142
90	Controlo positivo	0,955	13	0,682
	Água purificada	0,906	13	0,163
	Vichy	0,931	13	0,349
	Avène	0,904	13	0,153
	Uriage	0,859	13	0,037
	La Roche-Posay	0,963	13	0,792
	SPS	0,864	13	0,043
120	Controlo positivo	0,893	13	0,108
	Água purificada	0,949	13	0,582
	Vichy	0,945	13	0,523
	Avène	0,846	13	0,026
	Uriage	0,859	13	0,037
	La Roche-Posay	0,911	13	0,190
	SPS	0,963	13	0,806
180	Controlo positivo	0,977	12	0,966
	Água purificada	0,964	12	0,838
	Vichy	0,934	12	0,425
	Avène	0,888	12	0,109
	Uriage	0,943	12	0,543
	La Roche-Posay	0,922	12	0,299
	SPS	0,912	12	0,224
240	Controlo positivo	0,987	12	0,998
	Água purificada	0,972	12	0,930
	Vichy	0,907	12	0,193
	Avène	0,783	12	0,006
	Uriage	0,732	12	0,002
	La Roche-Posay	0,893	12	0,129
	SPS	0,958	12	0,753
300	Controlo positivo	0,885	9	0,178
	Água purificada	0,932	9	0,498
	Vichy	0,916	9	0,360
	Avène	0,823	9	0,037
	Uriage	0,736	9	0,004
	La Roche-Posay	0,938	9	0,565
	SPS	0,953	9	0,727

Tabela 3-4 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos resultados das variações da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo, no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.

Tempo (min.)	Produto		Estatística	Erro padrão	Estatística/ Erro padrão	
90	Uriage	Simetria	1,49	0,62	2,41	Assimétrica positiva
		Curtose	2,37	1,19	1,99	Leptocúrtica
120	Avene	Simetria	1,74	0,62	2,82	Assimétrica positiva
		Curtose	4,05	1,19	3,40	Leptocúrtica
	Uriage	Simetria	1,60	0,62	2,60	Assimétrica positiva
		Curtose	3,27	1,19	2,75	Leptocúrtica
240	Avene	Simetria	2,00	0,64	3,14	Assimétrica positiva
		Curtose	4,43	1,23	3,59	Leptocúrtica
	Uriage	Simetria	2,05	0,64	3,22	Assimétrica positiva
		Curtose	4,14	1,23	3,36	Leptocúrtica
300	Avene	Simetria	1,81	0,72	2,52	Assimétrica positiva
		Curtose	4,19	1,40	2,99	Leptocúrtica
	Uriage	Simetria	1,75	0,72	2,44	Assimétrica positiva
		Curtose	2,42	1,40	1,73	Mesocúrtica

Tabela 3-5 – Teste de Levene das variações da hidratação conferida por cada produto, a cada tempo, no ensaio de avaliação dos efeitos de várias águas termais sobre a hidratação da superfície cutânea.

Tempo (min.)	Estatística	Graus de liberdade 1	Graus de liberdade 2	Valor de $p$
30	0,872	6	84	0,519
60	0,747	6	84	0,614
90	0,894	6	84	0,503
120	0,579	6	84	0,746
180	0,248	6	77	0,959
240	0,192	6	77	0,978
300	0,545	6	56	0,771

Tabela 3-6 – Testes de normalidade Shapiro-Wilk dos resultados dos valores basais da hidratação, do pH, do sebo e dos parâmetros do relevo cutâneos obtidos no antebraço em que ia ser aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo.

		Estadística	Graus de liberdade	Valor de p
Hidratação (t0)	Controlo negativo	0,976	29	0,736
	Água termal de SPS	0,932	29	0,061
pH (t0)	Controlo negativo	0,965	29	0,429
	Água termal de SPS	0,953	29	0,218
Sebo (t0)	Controlo negativo	0,255	29	0,000
	Água termal de SPS	0,888	29	0,005
Superfície (t0)	Controlo negativo	0,946	29	0,140
	Água termal de SPS	0,957	29	0,275
Volume (t0)	Controlo negativo	0,932	29	0,063
	Água termal de SPS	0,979	29	0,812
Energia (t0)	Controlo negativo	0,931	29	0,057
	Água termal de SPS	0,963	29	0,384
Aspereza (t0)	Controlo negativo	0,577	29	0,000
	Água termal de SPS	0,677	29	0,000
Descamação (t0)	Controlo negativo	0,926	29	0,044
	Água termal de SPS	0,935	29	0,073
Suavidade (t0)	Controlo negativo	0,852	29	0,001
	Água termal de SPS	0,908	29	0,015
Rugosidade (t0)	Controlo negativo	0,978	29	0,773
	Água termal de SPS	0,974	29	0,681
R1 (t0)	Controlo negativo	0,900	29	0,010
	Água termal de SPS	0,950	29	0,188
R2 (t0)	Controlo negativo	0,886	29	0,005
	Água termal de SPS	0,950	29	0,189
R3 (t0)	Controlo negativo	0,881	29	0,004
	Água termal de SPS	0,949	29	0,175
R4 (t0)	Controlo negativo	0,853	29	0,001
	Água termal de SPS	0,937	29	0,085
R5 (t0)	Controlo negativo	0,919	29	0,029
	Água termal de SPS	0,963	29	0,391

Tabela 3-7 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos resultados dos valores basais da hidratação, do pH, do sebo e dos parâmetros do relevo cutâneos obtidos no antebraço em que ia ser aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo.

			Estatística	Erro padrão	Estatística/ Erro padrão	
Sebo (t0)	Controlo negativo	Simetria	5,32	0,43	12,27	Assimétrica positiva
		Curtose	28,5	0,85	33,72	Leptocúrtica
	Água termal de SPS	Simetria	1,46	0,43	3,37	Assimétrica positiva
		Curtose	3,24	0,85	3,84	Leptocúrtica
Aspereza (t0)	Controlo negativo	Simetria	3,57	0,43	8,24	Assimétrica positiva
		Curtose	14,89	0,85	17,61	Leptocúrtica
	Água termal de SPS	Simetria	2,12	0,43	4,89	Assimétrica positiva
		Curtose	3,8	0,85	4,49	Leptocúrtica
Descamação (t0)	Controlo negativo	Simetria	0,5	0,43	1,14	Simétrica
		Curtose	-0,97	0,85	-1,15	Mesocúrtica
Suavidade (t0)	Controlo negativo	Simetria	1,86	0,43	4,28	Assimétrica positiva
		Curtose	5,76	0,85	6,81	Leptocúrtica
	Água termal de SPS	Simetria	1,13	0,43	2,61	Assimétrica positiva
		Curtose	1,27	0,85	1,5	Mesocúrtica
R1 (t0)	Controlo negativo	Simetria	1,37	0,43	3,17	Assimétrica positiva
		Curtose	3,49	0,85	4,12	Leptocúrtica
R2 (t0)	Controlo negativo	Simetria	1,48	0,43	3,4	Assimétrica positiva
		Curtose	3,59	0,85	4,25	Leptocúrtica
R3 (t0)	Controlo negativo	Simetria	1,62	0,43	3,73	Assimétrica positiva
		Curtose	5,08	0,85	6,01	Leptocúrtica
R4 (t0)	Controlo negativo	Simetria	1,52	0,43	3,52	Assimétrica positiva
		Curtose	6,13	0,85	7,26	Leptocúrtica
R5 (t0)	Controlo negativo	Simetria	1,17	0,43	2,7	Assimétrica positiva
		Curtose	2,51	0,85	2,97	Leptocúrtica

Tabela 3-8 – Testes de normalidade Shapiro-Wilk dos resultados das diferenças obtidas no início e no final do ensaio nos parâmetros hidratação, pH, sebo e relevo cutâneos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo.

		Estatística	Graus de liberdade	Valor de p
DIF(hidratação)	Controlo negativo	0,967	29	0,484
	Água termal SPS	0,964	29	0,416
DIF(pH)	Controlo negativo	0,971	29	0,575
	Água termal SPS	0,982	29	0,881
DIF(sebo)	Controlo negativo	0,978	28	0,793
	Água termal SPS	0,948	28	0,179
DIF(superfície)	Controlo negativo	0,985	29	0,941
	Água termal SPS	0,940	29	0,097
DIF(volume)	Controlo negativo	0,967	29	0,490
	Água termal SPS	0,962	29	0,362
DIF(energia)	Controlo negativo	0,972	29	0,604
	Água termal SPS	0,975	29	0,708
DIF(aspereza)	Controlo negativo	0,552	29	0,000
	Água termal SPS	0,854	29	0,001
DIF(descamação)	Controlo negativo	0,956	29	0,260
	Água termal SPS	0,980	29	0,835
DIF(suavidade)	Controlo negativo	0,893	29	0,007
	Água termal SPS	0,975	29	0,714
DIF(rugosidade)	Controlo negativo	0,939	29	0,095
	Água termal SPS	0,950	29	0,179
DIF(R1)	Controlo negativo	0,962	29	0,372
	Água termal SPS	0,906	29	0,014
DIF(R2)	Controlo negativo	0,961	29	0,349
	Água termal SPS	0,920	29	0,031
DIF(R3)	Controlo negativo	0,973	29	0,653
	Água termal SPS	0,937	29	0,085
DIF(R4)	Controlo negativo	0,938	29	0,090
	Água termal SPS	0,960	29	0,332
DIF(R5)	Controlo negativo	0,938	29	0,091
	Água termal SPS	0,954	29	0,235

Tabela 3-9 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos resultados das diferenças obtidas no início e no final do ensaio nos parâmetros hidratação, pH, sebo e relevo cutâneos no antebraço em que foi aplicada água termal de SPS (aplicações repetidas) e no controlo negativo.

			Estatística	Erro padrão	Estatística/ Erro padrão	
DIF(aspereza)	Controlo negativo	Simetria	3,32	0,43	7,65	Assimétrica positiva
		Curtose	11,73	0,85	13,88	Leptocúrtica
	Água termal de SPS	Simetria	0,04	0,43	0,10	Simétrica
		Curtose	3,88	0,85	4,59	Leptocúrtica
DIF(suavidade)	Controlo negativo	Simetria	-1,39	0,43	-3,21	Assimétrica negativa
		Curtose	3,57	0,85	4,23	Leptocúrtica
DIF(R1)	Água termal de SPS	Simetria	0,04	0,43	0,10	Simétrica
		Curtose	-1,39	0,85	-1,64	Mesocúrtica
DIF(R2)	Água termal de SPS	Simetria	0,23	0,43	0,52	Simétrica
		Curtose	-1,08	0,85	-1,27	Mesocúrtica

Tabela 3-10 – Testes de normalidade Shapiro-Wilks dos valores de TEWL obtidos no dia 2 no ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS.

	Estatística	Graus de liberdade	Valor de p
Água termal de SPS	0,954	17	0,521
Água purificada	0,887	17	0,042

Tabela 3-11 – Avaliação das medidas de simetria e de achatamento das distribuições não normais dos valores de TEWL obtidos no dia 2 no ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS.

		Estatística	Erro padrão	Estatística/ Erro padrão	
Água purificada	Simetria	1,05	0,55	1,92	Simétrica
	Curtose	0,40	1,06	0,37	Mesocúrtica

Tabela 3-12 – Testes de normalidade Shapiro-Wilks das diferenças da TEWL obtidas no local em que foi aplicada água termal de SPS e no local em que foi aplicada água purificada no ensaio de avaliação do efeito da água termal de SPS na irritação cutânea provocada pelo SLS.

		Estatística	Graus de liberdade	Valor de p
DIF(TEWL)	Água termal de SPS	0,944	17	0,362
	Água purificada	0,905	17	0,083

## **4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## Referências Bibliográficas

1. Associação Portuguesa dos Recursos Hídricos. *A água subterrânea*. Disponível em [http://www.aprh.pt/pdf/aprh\\_agsubt.pdf](http://www.aprh.pt/pdf/aprh_agsubt.pdf), acessado em 11-01-2008.
2. e-Geo - *Sistema Nacional de Informação Geocientífica*. Disponível em [http://e-geo.ineti.pt/bds/recursos\\_geotermicos/default.aspx](http://e-geo.ineti.pt/bds/recursos_geotermicos/default.aspx), acessado em 03-01-2008.
3. Matz H, Orion E e Wolf R. *Balneotherapy in dermatology*. *Dermatol Ther*, 2003. 16(2): 132-40.
4. Ghersetich I, Freedman D e Lotti T. *Balneology today*. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2000. 14(5): 346-348.
5. *O poder terapêutico das águas*. e-ciência. *A Revista da Ciência, Tecnologia e Inovação em Portugal*, 2005. 37: 15-16.
6. Failde RM e Mosqueira LM. *Afecciones dermatológicas y cosmética dermotermal*, em *Técnicas y Tecnologías en Hidrología Médica e Hidroterapia*. edição. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias - AETS, 2006.
7. Plácido EP. *Qualidade da água mineral do campo geotérmico e hidromineral de São Pedro do Sul*.
8. *Termalbase - Base de Dados de Ocorrências Termais Portuguesas*. Disponível em <http://e-geo.ineti.pt/bds/termalbase/default.aspx>, acessado em 03-01-2008.
9. Pedro Cantista. *O poder das águas termais na saúde*. Disponível em [www.dren.min-edu.pt/docs/2007/seminario\\_novas\\_oportunidades/7.pdf](http://www.dren.min-edu.pt/docs/2007/seminario_novas_oportunidades/7.pdf) acessado em 11-01-2008.
10. *Decreto-Lei n.º 142/2004*.
11. Disponível em [www.cm-moncao.pt/indica.asp](http://www.cm-moncao.pt/indica.asp), acessado em 03-01-2008.
12. Hill MM e Hill A. *Investigação por questionário*. 1ª edição. Edições Sílabo, Lisboa, 2002.
13. *Rotulagem da Água Termal La Roche-Posay*.
14. *Rotulagem da Água Termal de Vichy*.
15. *Rotulagem da Água Termal de Uriage*.
16. Dorvault F. *L'officine*. 20ª edição. Vigot, Paris, 1978.
17. Ineti. *Boletim de Análise da Água Termal de S. Pedro do Sul*.
18. *Termas de S. Pedro do Sul*. Disponível em [www.termas-spsul.com](http://www.termas-spsul.com), acessado em 04-01-2008.

## Referências Bibliográficas

19. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner M e Serup J. *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis*. Contact Dermatitis, 1990. 22: 164-178.
20. Poelman MC, Cosson C e Duval C. *Dermite de contact au lauryl sulfate de sodium, étude in vivo de l'activité anti-irritante d'une eau thermale*. Dermatologie Pratique, 1993. 120 (Suppl.120)(1):
21. Hercogova J, Stanghellini E, Tsourelis-Nikita E e Menchini G. *Inhibitory effects of Leopoldine spa water on inflammation caused by sodium lauryl sulphate*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2002. 16(3): 263-266.
22. Yoshizawa Y, Tanojo H, Kim SJ e Maibach HI. *Sea water or its components alter experimental irritant dermatitis in man*. Skin Res Technol, 2001. 7(1): 36-9.
23. Denda M, Katagiri C, Hirao T, Maruyama N e Takahashi M. *Some magnesium salts and a mixture of magnesium and calcium salts accelerate skin barrier recovery*. Arch Dermatol Res, 1999. 291(10): 560-563.
24. Bock M, Schürer NY e Schwanitz HJ. *Effects of CO<sub>2</sub>-enriched water on barrier recovery*. Arch Dermatol Res, 2004. 296: 163-168.
25. Sulimovic L, Licu D, Ledo E, Naeyaert JM, Pigatto P, Tzermias C, Doval JV e Dupuy P. *Efficacy and safety of a topically applied Avene spring water spray in the healing of facial skin after laser resurfacing*. Dermatologic Surgery, 2002. 28(5): 415-418.
26. George J, Bensafi-Benaouda A, Lagarde JM, Black D, Dahan S, Loche F e Schmitt AM. *Evaluation of the soothing effect of avene thermal water (ATW) in post-laser therapy using thermography*. Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Rhodes, 2006.
27. Alirezai M, Vie K, Humbert P, Valensi P, Cambon L e Dupuy P. *A low-salt medical water reduces irritancy of retinoic acid in facial acne*. Eur J Dermatol 2000. 10(5): 370-2.
28. Matta AM, Ionescu MA, Zurabichvili O, Lefeuvre L e Gougerot A. *Therapeutic indications and efficacy of uriage thermal water in patients with facial "red skin"*. Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Rhodes, 2006.
29. Chebassier N, El Houssein O, Viegas I e Dreno B. *Stimulatory effect of boron and manganese salts on keratinocyte migration*. Acta Derm Venereol, 2004. 84(3): 191-4.
30. Chebassier N, El Houssein O, Viegas I e Dréno B. *In vitro induction of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in keratinocytes by boron and manganese*. Experimental Dermatology, 2004. 13(8): 2004, Aug.
31. Ionescu MA, Courderot-Masuyer C, Matta AM, Gougerot A, Humbert P e Lefeuvre L. *Collagen synthesis and isometric forces in cultured fibroblasts treated by uriage thermal water*. Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology Rhodes, 2006.
32. Boisnic S, Branchet-Gumila MC e Segard C. *Inhibitory effect of Avene spring water on vasoactive intestinal peptide-induced inflammation in surviving human skin*. Int J Tissue React, 2001. 23(3): 89-95.

## Referências Bibliográficas

33. Dupuy P, Casse M, Andre F, Dhivert-Donnadieu H, Pinton J e Hernandez-Pion C. *Low-salt water reduces intestinal permeability in atopic patients*. *Dermatology*, 1999. 198(2): 153-5.
34. Ortega A, Aguzzi C, Gatti M, Viseras C, Cerezo P, Viseras MT e Caramella C. *Caco-2 cell cultures for evaluation of anti-inflammatory effects of mineral waters*. 5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Geneva, 2006.
35. Carpentier PH, Satger B, Féchoz C e Poensin D. *Influence of spray application of La Léchère mineral water on the cutaneous microcirculation in the lower limbs in healthy subjects*. *Journal des Maladies Vasculaires*, 2002. 27(4): 211-3.
36. Argenziano G, Delfino M e Russo N. *La fangobalneoterapia nella terapia dell'acne*. *Clin Ter*, 2004. 155(4): 121-5.
37. Salmon JK, Armstrong CA e Ansel JC. *The skin as an immune organ*. *West J Med*, 1994. 160: 146-152.
38. Staquet MJ, Peguet-Navarro J, Latourre F, Richard A e Rougier A. *In vitro effects of a spa water on the migratory and stimulatory capacities of human epidermal Langerhans cells*. *Eur J Dermatol*, 1997. 7(5): 339-342.
39. Gruner S, Zwirner A e Boonen H. *Effect of treatment with salt from the Dead Sea (Tomesa therapy) on epidermal Langerhans cells - a clinical study*. *Hautartz*, 1990. 65: 1146-1151.
40. Valitutti S, Castellino F e Musiani P. *Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response*. *Ann Allergy*, 1990. 65(6): 463-8.
41. Jongh CM, Verberk MM, Spiekstra SW, Gibbs S e Kezic S. *Cytokines at different stratum corneum levels in normal and sodium lauryl sulphate-irritated skin*. *Skin Research and Technology*, 2007. 13: 390-398.
42. Ashida Y, Ogo M e Denda M. *Epidermal interleukin-1 $\alpha$  generation is amplified at low humidity: implications for the pathogenesis of inflammatory dermatoses*. *Br J Dermatol*, 2001. 144: 238-243.
43. Joly F, Charveron M, Aries MF, Bidault J, Kahhak L, Beauvais F e Gall Y. *Effect of Avene spring water on the activation of rat mast cell by substance P or antigen*. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 1998. 11(2): 111-116.
44. Sainte-Laudy J, Gall Y e Soto P. *Inhibition of human basophil and rat mast cell activation by avene spring water*. *Agents Actions*, 1993. 38: 228-230
45. Joly F, Galoppin L, Bordat P, Cousse H e Neuzil E. *Calcium and bicarbonate ions mediate the inhibition of mast cell histamine release by Avene spa water*. *Fundam Clin Pharmacol*, 2000. 14(6): 611-3.
46. Mousli Mh, Chahdi A, Emadi-Khiav B, Joly F e Landry Y. *L'effet inhibiteur de l'eau thermale d'Uriage sur la libération d'histamine des mastocytes cutanés induite par les peptides*. *Nouv Dermatol*, 1996. 15: 301-14.
47. Beauvais F, Garcia-Mace JL e Joly F. *In vitro effects of Uriage spring water on the apoptosis of human eosinophils*. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998. 12(4): 446-50.

## Referências Bibliográficas

48. Cézanne L, Morlière P, Tocanne JF, Gaboriau F, Charveron M e Dubertret L. *Effects of the Avène spring water on the dynamics of lipids in the membranes of cultured fibroblasts*. Skin Pharmacol, 1993. 6(3): 231-40.
49. Bordat P, Cousse H, Neuzil E e Dufy B. *Eau thermale d'Avène et dynamique du calcium intracellulaire*. Bull Soc Pharm Bordeaux, 2000. 139: 21-44.
50. Portalès P, Ariès MF, Licu D, Pinton J, Hernandez-Pion C, Gall Y, Dupuy P, Charveron M e Clot J. *Immunomodulation Induced by Avène Spring Water on Th1- and Th2-Dependent Cytokine Production in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients*. Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology 2001. 14: 234-242
51. Tsourelis-Nikita E, Menchini G, Ghersetich I e Hercogovan J. *Alternative treatment of psoriasis with balneotherapy using Leopoldine spa water*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2002. 16(3): 260-262.
52. Moysan A, Morlière P, Marquis I, Richard A e Dubertret L. *Effect of selenium on UVA induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts*. Skin Pharmacol, 1995. 8(3): 139-148.
53. Cadi R, Beani JC e Belanger S. *Protective effect of percutaneous application of thermal water La Roche Posay on the lipid peroxidation and the cutaneous carcinogenesis induced through UVB rays*. Les Nouvelles Dermatologiques TAP, 1991. 10(3):
54. Ghersetich I, Brazzini B, Hercogova J e Lotti TM. *Mineral waters: instead of cosmetics or better than cosmetics*. Clinics in Dermatology 2001. 19(4): 478-482.
55. Guerrero D. *Approche scientifique du traitement de la dermatite atopique à Avène-les-Bains*. Press Thermale et Climatique, 1998. 135(1): 7-12.
56. Inoue T, Inoue S e Kubota K. *Bactericidal activity of manganese and iodide ions against Staphylococcus aureus: a possible treatment for acute atopic dermatitis*. Acta Derm Venereol, 1999. 79: 360-362.
57. Bacle I, Meges S, Lauze C, Macleod P e Dupuy P. *Sensory analysis of four medical spa spring waters containing various mineral concentrations*. International Journal of Dermatology, 1999. 38(10): 784-786.
58. ElkhyatnA, Courderot-Masuyerb C, Mac-Mary S, Courau S, Gharbi T e Humbert P. *Assessment of spray application of Saint GERVAIS® water effects on skin wettability by contact angle measurement comparison with bidistilled water*. Skin Research and Technology, 2004. 10(4): 283-286.
59. Rodrigues L. *A avaliação biofísica da superfície cutânea: Indicadores fisiológicos da funcionalidade epidérmica*. Rev Port Farm, 1995. XLV(1): 16-23.
60. Comacchi C e Hercogova J. *A single mud treatment induces normalization of stratum corneum hydration, transepidermal water loss, skin surface pH and sebum content in patients with seborrhoeic dermatitis*. JEADV, 2004. 18: 372-374.
61. Carabelli A, Valserra G, Valserra M, Tripodi S, Bellotti E, Pozzi R, Campiglia C e Arcangeli P. *Effetti dell'uso di un fango termale su cute normale, secca e seborroica*. Clin Ter, 1998. 149: 271-275.

## Referências Bibliográficas

62. Ma'or Z, Magdassi S, Efron D e Yehuda S. *Dead Sea mineral-based cosmetics - facts and illusions*. Isr J MedSci, 1996. 32(Suppl 3): 28-35.
63. Ma'or Z, Yehuda S e Voss W. *Skin smoothing effects of Dead Sea minerals: comparative profilometric evaluation of skin surface*. International Journal of Cosmetic Science, 1997. 19(3): 105-110.
64. Halevy S e Sukenik S. *Different modalities of spa therapy for skin diseases at the Dead Sea area*. Arch Dermatol, 1998. 134: 1416-1420.
65. Costantino M e Lampa E. *Psoriasi e fangobalneoterapia: studio clinico sperimentale*. Clin Ter, 2005. 156(4): 145-149.
66. Veller-Fornasa C. *Thermal treatment of psoriasis in valgrande-dolomiti-italy*. JEADV, 2004. 18: 784-785.
67. Stepanovic MB e Paravina MM. *Effects of hidrotherapy on symptoms of psoriasis vulgaris*. JEADV, 2004. 18: 785.
68. Zhang LT, Zhang HQ e Chen HD. *Treatment of psoriasis vulgaris with UVAB radiation and thermal spring: efficacy and retrospective investigation*. JEADV, 2003. 17 (Suppl.3): 165-426.
69. Zebrowska A, Galikowska K, Mec A, Arkuszewska C, Sysa-Jedrzejowska A e Zebrowski MR. *The therapeutic influence of the thermomineral water from the natural source in Uniejow on psoriatic skin - a pilot study*. JEADV, 2003. 17 (Suppl. 3): 381.
70. Calza A, Di Pietro C, Abeni D e Tabolli S. *Clinical and quality of life improvement in psoriasis after balneo or balneophototherapy in Comano, Italy*. Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Rhodes, 2006.
71. Gingerich BS. *Geothermal care and treatment: an iceland perspective*. Home Health Care Management & Practice, 2004. 17(1): 35-38.
72. Serup J. *Efficacy testing of cosmetic products*. Skin Res Technol, 2001. 7: 141-151.
73. *Decreto-Lei n.º142/2005, de 24 de Agosto*.
74. Rodrigues L. *A avaliação biofísica da superfície cutânea: princípios e metodologias*. Rev Port Farm, 1995. XLV(2): 48-59.
75. *Courage + Khazaka electronic GmbH. Information and Operating Instructions for the Multi Probe Adapter MPA® 9. Corneometer®*.
76. De Paepe K, Derde M-P, Roseeuw D e Rogiers V. *Claim substantiation and efficiency of hydrating body lotions and protective creams*. Contact Dermatitis, 2000. 42: 227-234.
77. Loden M e Wessman C. *The influence of a cream containing 20% glycerin and its vehicle on skin barrier properties*. International Journal of Cosmetic Science, 2001. 23: 115-119.

## Referências Bibliográficas

78. Rudolph R e Kownatzki E. *Corneometric, sebumetric and TEWL measurements following the cleaning of atopic skin with urea emulsion versus a detergent cleanser*. Contact Dermatitis, 2004. 50: 354-358.
79. Lodén M, Andersson A-C, Andersson C, Frödin T, Öman H e Lindberg M. *Instrumental and dermatologist evaluation of the effect of glycerin and urea on dry skin in atopic dermatitis*. Skin Res Technol, 2001. 7: 209-213.
80. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Tewameter®*.
81. Loden M, Andersson A-C e Lindberg M. *Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm®)*. Br J Dermatol, 1999. 140: 264-267.
82. Buraczewska I, Berne B, Lindberg M, Törmä H e Lodén M. *Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial*. Br J Dermatol, 2007. 156: 492-498.
83. Aramaki J, Effendy I, Happle R, Kawana S, Löffler C e Löffler H. *Which bioengineering assay is appropriate for irritant patch testing with sodium lauryl sulfate?* Contact Dermatitis, 2001. 45: 286-290.
84. Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T e Serup J. *Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests. A report form the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis*. Contact Dermatitis, 1997. 37: 53-69.
85. Katsarou A, Davoy E, Xenos K, Armenaka M e Theoharides TC. *Effect of an antioxidant (quercetin) on sodium-lauryl-sulfate-induced skin irritation*. Contact Dermatitis, 2000. 42: 85-89.
86. Andersen F, Hedegaard K, Petersen TK, Bindslev-Jensen C, Fullerton A e Andersen KE. *Anti-irritants I: dose-response in acute irritation*. Contact Dermatitis, 2006. 55: 148-154.
87. Lodén M. *Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream*. Contact Dermatitis, 1997. 36: 256-260.
88. De Paepe K, Roseeuw D e Rogiers V. *Repair of acetone- and sodium lauryl sulphate-damaged human skin barrier function using topically applied emulsions containing barrier lipids*. JEADV, 2002. 16(6): 587-594.
89. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Multi Probe Adapter MPA® 9. Sebumeter®*.
90. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Multi Probe Adapter MPA® 9. Skin-pH-Meter®*.
91. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Multi Probe Adapter MPA® 9. Frictiometer®*.
92. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Multi Probe Adapter MPA® 9. Reviscometer®*.

## Referências Bibliográficas

93. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Cutometer<sup>®</sup> MPA 580 and its probes.*
94. Rodrigues L. *EEMCO Guidance to the in vivo Assessment of Tensile Functional Properties of the Skin Part 2: Instrumentation and Test Modes.* Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology 2001. 14: 52-67.
95. Piérard GE. *EEMCO Guidance to the in vivo Assessment of Tensile Functional Properties of the Skin. Part 1: Relevance to the Structures and Ageing of the Skin and Subcutaneous Tissues.* Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology, 1999. 12: 352-362.
96. Paye M, Mac-Mary S, Elkhyat A, Tarrit C, Mermet P e Humbert PH. *Use of the Reviscometer<sup>®</sup> for measuring cosmetics-induced skin surface effects.* Skin Res Technol, 2007. 13: 343-349.
97. Lévêque JL. *EEMCO guidance for the assessment of skin topography.* JEADV, 1999. 12: 103-114.
98. Courage + Khazaka electronic GmbH. *Information and Operating Instructions for the Visioscan<sup>®</sup> VC 98 and the software SELS (Surface Evaluation of the Living Skin).*
99. Piérard GE. *EEMCO guidance for the assessment of skin colour.* JEADV, 1998. 10: 1-11.
100. Fullerton A, Fischer T, Lahti A, Wilhelm K-P, Takiwaki H e Serup J. *Guidelines for measurement of skin colour and erythema. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis.* Contact Dermatitis, 1996. 35: 1-10.
101. Skin Care Forum. *The skin's blood vessel system.* Disponível em [http://www.scf-online.com/english/40\\_e/bloodvessel40\\_e.htm](http://www.scf-online.com/english/40_e/bloodvessel40_e.htm) acedido em 17-01-2008.
102. Fullerton A, Stücker M, Wilhelm KP, Wårdell K, Anderson C, Fischer T, Nilsson GE, Serup J e European Society of Contact Dermatitis Standardization Group. *Guidelines for visualization of cutaneous blood flow by laser Doppler perfusion imaging. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis based upon the HIRELADO European community project.* Contact Dermatitis, 2002. 46: 129-140.
103. Pestana MH e Gageiro JN. *Análise de dados para ciências sociais. A complementaridade do SPSS.* 4ª edição. Edições Sílabo, Lisboa, 2005.
104. Cornelissen LH, Oomens CW, Huyghe JM e Baaijens FP. *Mechanisms that play a role in the maintenance of the calcium gradient in the epidermis.* Skin Res Technol, 2007. 13: 369-376.
105. Lee SH, Elias PM, Feingold KR e Mauro T. *The role of ions in the repair of acute barrier perturbations* J Invest Dermatol, 1994. 102: 976-979.
106. Rawlings AV e Harding CR. *Moisturization and skin barrier function.* Dermatol Ther, 2004. 17 Suppl 1: 43-48.





