

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF
CURSO DE FARMÁCIA – BACHARELADO

ELÍS DIAS DULES

Os principais conservantes utilizados na produção de cosméticos.

MACEIÓ
2019

ELÍS DIAS DULES

Os principais conservantes utilizados na produção de cosméticos.

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Prof.^a Dr.^a Círia Vieira Barbosa

MACEIÓ
2019

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas

Biblioteca Central

Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

D881p Dules, Elís Dias.
Os principais conservantes utilizados na produção de cosméticos / Elís Dias
Dules. – 2019.
63 f. : il. color.

Orientadora: Círia Vieira Barbosa.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal
de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2019.

Bibliografia: f. 55-63.

1. Cosméticos. 2. Aditivos em cosméticos - Toxicidade. 3. Parabenos. 4.
Formaldeído. 5. Ácido benzóico. I. Título.

665.5

CDU:

Folha de Aprovação

ELÍS DIAS DULES

Os principais conservantes utilizados na produção de cosméticos.

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em / /

Professora Dr.^a Círia Vieira Barbosa – ICF/UFAL (Orientadora)

Banca Examinadora:

(Examinador)

(Examinador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar comigo em todos os momentos da minha vida, cuidando de mim e me dando força nas dificuldades;

A minha mãe Eliziane, ao meu pai Cléverton, e aos meus irmãos Kelvin e Huan, pelo amor, apoio, e por tudo que fizeram e fazem por mim em todos os momentos da minha vida;

A minha professora e orientadora Círia Vieira Barbosa, pela oportunidade que me deu em participar do laboratório e sua orientação em meu trabalho, onde pude adquirir conhecimentos;

Aos participantes da banca avaliadora, Irinaldo Diniz e Priscila Fonseca, por estarem presentes nesse dia tão importante para mim;

Aos meus amigos, pelas boas risadas, pelo apoio e companheirismo;

Ao Jefferson Alexandre, que além de sua amizade, pôde me ajudar no meu trabalho e em várias dificuldades que encontrei ao longo do curso;

A Mirelly Augusta, pela sua incrível amizade, apoio, e que espero levar essa amizade pra sempre;

A Shirley Ribeiro, pela amizade, e auxílio no desenvolver do meu trabalho

Enfim, agradeço a todos que estão presentes na minha vida.

A sua irritação não solucionará problema algum.

As suas contrariedades não alteram a natureza das
coisas.

Os seus desapontamentos não fazem o trabalho que só o
tempo conseguirá realizar.

O seu mau humor não modifica a vida.

A sua dor não impedirá que o sol brilhe amanhã sobre os
bons e os maus.

A sua tristeza não iluminará os caminhos.

O seu desânimo não edificará a ninguém.

As suas lágrimas não substituem o suor que você deve
verter em benefício da sua própria felicidade.

As suas reclamações, ainda mesmo afetivas, jamais
acrescentarão nos outros um só grama de simpatia por
você.

Não estrague o seu dia. Aprenda a sabedoria divina, a
desculpar infinitamente, construindo e reconstruindo
sempre para o infinito bem.

Chico Xavier.

RESUMO

Os cosméticos surgiram há muito tempo, tendo seus primeiros registros pelos egípcios que pintavam os olhos, preparavam cremes para a pele. O surgimento das indústrias de cosméticos sucedeu no início do século XX, visto que muitas mulheres já trabalhavam e requeriam produtos prontos devido à carência de tempo. Hoje, esses produtos estão cada vez mais ganhando destaque no mercado, sendo alvo não só do público feminino, mas também do masculino, devido à preocupação em manter uma boa aparência, ter os devidos cuidados com a pele. Porém, apesar de suas vantagens, os cosméticos possuem fontes de contaminação que podem favorecer o crescimento de micro-organismos. Dessa forma, é importante a adição de substâncias que tenham como finalidade impedir essa contaminação, como por exemplo, os conservantes. Porém, apesar de inibirem o crescimento de micro-organismos, essas substâncias podem provocar reações alérgicas aos usuários, sendo importante avaliar suas propriedades. Os parabenos são exemplos de conservantes utilizados, em uma concentração máxima permitida entre 0,4-0,8%. Embora tenha um amplo espectro de ação, a literatura alerta sobre seus efeitos estrogênicos. O fenoxietanol é utilizado em cosméticos em até 1%, sendo muitas vezes associado aos parabenos. Apesar de poucos relatos sobre reações alérgicas pelo uso do fenoxietanol, estudos abordam que o mesmo pode provocar a diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca. O formaldeído é uma substância com uso permitido nas funções de conservante (concentração máxima de 0,2%), e como agente endurecedor de unhas (concentração máxima de 5%). Sua utilização para os tratamentos capilares é preocupante, devido aos vários efeitos que pode provocar, como distúrbios respiratórios. Metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) é um exemplo de conservante que foi introduzido no mercado desde a década de 70. Apesar de ser muito utilizado, reações alérgicas provocadas pelo seu uso já foram relatadas. Imidazolidinil ureia é um conservante compatível com muitos ingredientes cosméticos, porém, por ser um composto liberador de formaldeído, seu uso é alvo de vários questionamentos. DMDM-Hidantoína é considerada um biocida de amplo espectro em cosméticos. Assim como a imidazolidinil ureia, é considerada também um liberador de formaldeído. O ácido benzoico e seus derivados (principalmente benzoato de sódio) são amplamente utilizados como conservantes. Apesar disso, seu uso pode ser tóxico para seres humanos. Dessa forma, escolher o conservante ideal se torna um desafio, sendo importante analisar suas propriedades, as concentrações máximas permitidas pela Anvisa, avaliar o que a literatura relata sobre o uso de cada um e assim escolher o conservante que possa ser menos tóxico e mais efetivo para o usuário.

Palavras-chave: Cosméticos. Conservantes. Toxicidade/ conservante.

ABSTRACT

Cosmetics emerged a long time ago, having their first records by the Egyptians who painted their eyes, prepared their skin creams. The emergence of the cosmetics industries took place in the early twentieth century, as many women were already working and required ready-made products due to lack of time. Today, these products are increasingly gaining prominence in the market, targeting not only the female audience, but also the male, due to the concern to maintain a good appearance, have proper skin care. However, despite their advantages, cosmetics have sources of contamination (such as water) that can cause the growth of microorganisms. Thus, it is important to add substances to prevent such contamination, such as preservatives. However, despite inhibiting the growth of microorganisms, these substances can provoke allergic reactions to users, being important to evaluate their properties. Parabens are examples of preservatives used at a maximum allowable concentration of 0.4-0.8%. Although it has a broad spectrum of action, the literature warns about its estrogenic effects. Phenoxyethanol is used in cosmetics up to 1% and is often associated with parabens. Despite few reports of allergic reactions due to phenoxyethanol use, studies address that it may cause a decrease in blood pressure and heart rate. Formaldehyde is a substance with permissible use as a preservative (maximum concentration 0.2%) and as a nail hardening agent (maximum concentration 5%). Its use for hair treatments is worrying because of the many effects it can cause, such as breathing disorders. Methylchloroisothiazolinone / methylisothiazolinone (MCI / MI) is an example of a preservative that has been on the market since the 1970s. Despite being widely used, allergic reactions caused by its use have been reported. Imidazolidinyl urea is a preservative compatible with many cosmetic ingredients, however, as it is a formaldehyde releasing compound, its use is the subject of many questions. DMDM- Hydantoin is considered a broad spectrum biocide in cosmetics. Like imidazolidinyl urea, it is also considered a formaldehyde releaser. Benzoic acid and its derivatives (mainly sodium benzoate) are widely used as preservatives. Nevertheless, its use can be toxic to humans. Thus, choosing the ideal preservative becomes a challenge, and it is important to analyze its properties, the maximum concentrations allowed by Anvisa, evaluate what the literature reports on the use of each and thus choose the preservative that may be less toxic and more effective for the user.

Keywords: Cosmetics. Preservatives. Toxicity / preservative.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Dados toxicológicos de conservantes presentes no mercado.....	24
Quadro 2 – Solubilidade do Fenoxietanol em solventes.....	30
Quadro 3 – Concentrações de formaldeído e seus respectivos sintomas.....	35
Quadro 4 – Percentual de formaldeído encontrado nos diferentes alisantes capilares e suas respectivas substâncias ativas descritas no rótulo do produto.....	37
Quadro 5 – Características dos principais conservantes em cosméticos encontrados na literatura.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais conservantes utilizados em preparações cosméticas.....	22
Tabela 2 – Concentrações usuais de parabenos em produtos cosméticos.....	26
Tabela 3 - Características físico-químicas dos parabenos.....	27
Tabela 4 - Concentração mínima inibitória (MIC) do metilparabeno para diferentes microrganismos.	28
Tabela 5 – Número de produtos cosméticos contendo conservantes.....	32
Tabela 6 – Frequência e porcentagem de conservantes encontrados para os produtos selecionados.....	32
Tabela 7 – Resultados relevantes do teste de contato, incluindo conservantes de formaldeído e de liberação de formaldeído.....	42
Tabela 8 – Formaldeído e liberadores de formaldeído com suas respectivas concentrações utilizadas para o teste de contato.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Ranking mundial de cosméticos (US\$ MILHÕES)	19
Figura 2 – Composição do faturamento dos Produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos.....	20
Figura 3 – Estrutura química do parabeno.....	25
Figura 4 – Estrutura química do 2-fenoxietanol.....	30
Figura 5 – Estrutura química do formol.....	34
Figura 6 – Percentual de salões que utilizam as marcas de alisantes capilares mais encontrados no município de Linhares, ES.....	36
Figura 7 – Estruturas químicas de MCI/MI.....	38
Figura 8 – Estrutura química da imidazolidinil uréia.....	41
Figura 9 – Estrutura química da Hidantoína.....	45
Figura 10 – Estrutura química do ácido benzoico.....	45
Figura 11 – Frequências de alérgenos em categorias cosméticas.....	49

SUMÁRIO

2	OBJETIVOS	14
2.1	OBJETIVOS GERAIS	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3	METODOLOGIA	15
4	HISTÓRIA DOS COSMÉTICOS	17
5	MERCADO COSMÉTICO	18
6	Legislação Brasileira em Cosméticos	20
7	CONSERVANTES	21
7.1	Parabenos	24
7.2	Fenoxietanol	29
7.3	Formaldeído	33
7.4	Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona	37
7.5	Imidazolidinil uréia	40
7.6	DMDM-Hidantoína	43
7.7	Ácido Benzoico	45
8	RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
9	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

Os produtos cosméticos são usados pelo homem há muito tempo. A princípio, a fonte de seus materiais eram plantas, animais e minerais. No entanto, o avanço da tecnologia proporcionou o desenvolvimento de novas técnicas e substâncias cruciais para serem incluídas na preparação desses produtos (CRUZ; ANGELIS, 2012).

Segundo a Resolução da ANVISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA) RDC Nº 211, de 14 de julho de 2005, Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo, com objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protege-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2005).

O objetivo dos cosméticos, é a manutenção da pele ou cabelo, minimizando as imperfeições, sem alterar as funções do organismo, sem causar qualquer tipo de alergia ou irritação da pele, ou seja, sem provocar efeitos secundários indesejáveis (PIRES, 2012). Porém, da mesma forma que se sucede com outros produtos que promovem a saúde e o bem-estar, os cosméticos, podem também, apresentar reações adversas aos consumidores, decorrentes de fatores individuais ou do uso inadequado do produto. Estes raramente estão relacionados com graves problemas de saúde, no entanto, isto não significa que o seu uso seja seguro (VINARDELL, 2015).

Entre os efeitos locais que podem resultar da aplicação dos cosméticos estão a irritação e sensibilização. As principais substâncias que causam as reações alérgicas nos cosméticos são as fragrâncias e os conservantes. Porém, outros ingredientes como os constituintes do veículo ou ingredientes ativos como os filtros solares podem causar esse tipo de reações (MUNOZ, 2014; TRAVASSOS, 2011).

Os conservantes utilizados em cosméticos são substâncias empregadas para prevenir a contaminação por microrganismos e manter a integridade do produto farmacêutico, além de proteger o consumidor de uma potencial infecção. Esta prevenção é importante, pois o cosmético entra em contato constante com o ambiente e a pele humana (ROCHA, 2014).

Porém, uso de conservantes pode induzir efeitos indesejáveis para os consumidores, que podem aparecer após o primeiro contato ou após anos de uso

cosmético, sendo considerado um dos alérgenos mais frequentes nesses produtos (HALLA *et al*, 2018).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar os principais conservantes que são utilizados em cosméticos, assim como analisar quais os riscos de toxicidade que os mesmos podem apresentar.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar os conservantes que são mais encontrados em produtos cosméticos, relacionando suas características com as possíveis reações provocadas aos consumidores.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Analisar as características dos seguintes conservantes:

- Parabenos
- Fenoxietanol
- Formaldeído
- Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona
- Imidazolidinil ureia
- DMDM- Hidantoína
- Ácido benzoico

3 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma Revisão de Literatura acerca dos principais conservantes encontrados em cosméticos, bem como seus efeitos adversos. A

pesquisa bibliográfica foi realizada em 5 de abril a 15 de agosto de 2019. Os bancos de dados utilizados para a pesquisa foram: PubMed, Google Scholar e Periódicos CAPES. Os filtros utilizados para o levantamento foram publicações referentes à cosméticos e conservantes, em um período de 2009-2019.

Os critérios de inclusão foram:

- Conservantes de uso tópico;
- Artigos publicados nos últimos 10 anos sobre conservantes;
- Estudos de sensibilidade em humanos

Os critérios de exclusão das publicações foram:

- Estudos sobre conservantes em alimentos;
- Testes de conservantes em animais;
- Materiais publicados sobre o tema há mais de 10 anos
- Publicações que não abordavam a associação dos conservantes em cosméticos.

Para cada banco de dados, foram utilizadas palavras-chaves distintas, sendo analisada a quantidade total de artigos encontrados e utilizados, de acordo com os quadros abaixo:

PubMed:

Palavras-chave	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos utilizados
Parabens (Review)	52	10
Phenoxyethanol (Review)	6	6
Formaldehyde cosmetics (Review)	13	3
Kathon cg	21	7
Imidazolidinyl urea (Review)	5	5
DMDM- Hydantoin	15	4
Benzoic acid cosmetics (Review)	2	2

Fonte: AUTORA (2019).

Google Scholar:

Nessa busca, foram excluídos patentes e citações.

Palavra-chave	Nº de materiais encontrados	Nº de materiais utilizados
Conservantes/cosméticos	46	30

Fonte: AUTORA (2019).

Periodicos capes:

Essa busca foi preferencialmente utilizada para Resultados e discussão do trabalho.

Palavra-chave	Nº de artigos encontrados	Nº de artigos utilizados
Toxicity AND preservatives cosmetics	866	13

Fonte: AUTORA (2019).

4 HISTÓRIA DOS COSMÉTICOS

A história dos cosméticos iniciou na pré-história, com as pinturas corporais e tatuagens, há 30 mil anos. Usavam para isso terra, cascas de árvores, seiva de folhas esmagadas e orvalho (HEEMANN; GUARDA, 2012). Os primeiros registros tratam dos egípcios, que pintavam os olhos com sais de antimônio para impedir a contemplação direta do deus Ra, representado pelo sol. Para proteger sua pele das

altas temperaturas e do clima desértico da região, os egípcios recorriam à gordura animal e vegetal, cera de abelhas, mel e leite no preparo de cremes para a pele. Existem registros de historiadores romanos relatando que a rainha Cleópatra frequentemente se banhava com leite para manter pele e cabelos hidratados (GALEMBECK, 2009).

Na Grécia antiga surgiram às primeiras informações sobre beleza, referindo-se a manifestação da beleza natural ou artística. Para os gregos antigos a beleza e o asseio eram características importantes. A partir daí surgem os perfumes, massagens, imersão, entre outros produtos e procedimentos estéticos (GALEMBECK, 2009).

Com o declínio do império romano, veio a Idade Média, a filosofia e valorização da estética dos gregos foram substituídas pelo pensamento cristão, onde era necessário eliminar tudo que era sensual aos olhos do homem. Os líderes religiosos eram contra o uso de qualquer adorno e maquiagens, ligando qualquer valorização da beleza com sinal de impureza. As mulheres então foram eliminando qualquer sinal de sensualidade, os banhos praticamente não existiam um período em que o rigor religioso do cristianismo reprimiu o culto à higiene e a exaltação da beleza (GALEMBECK, 2009).

O reconhecimento do benefício da higiene pessoal cresceu ao longo do século 19. Donas de casa dessa época fabricavam cosméticos em suas próprias residências utilizando limonadas, leite, água de rosas, creme de pepino etc. Em 1878, foi lançado o primeiro sabonete, pela empresa Procter & Gamble (GALEMBECK, 2009).

A partir do século 20 a indústria de cosméticos começou a se desenvolver. Em 1910, Helena Rubinstein abriu em Londres o primeiro salão de beleza do mundo. Em 1921, pela primeira vez o batom é embalado em um tubo e vendido em cartucho para as consumidoras. Entre as inovações da indústria de cosméticos, destacam-se: os desodorantes em tubos, os produtos químicos para ondulação dos cabelos, os laquês em aerossol, as tinturas de cabelo pouco tóxicas e a pasta de dentes com flúor (GALEMBECK, 2009).

Nos anos 50, políticas de incentivo trouxeram para o Brasil empresas multinacionais, como a americana Avon e a francesa L'Oréal. Essas empresas

lançaram novidades como a venda direta e produtos para o público masculino. A maquiagem básica, que se compunha de pó-de-arroz e batom, foi se diversificando e se sofisticando (GALEMBECK, 2009).

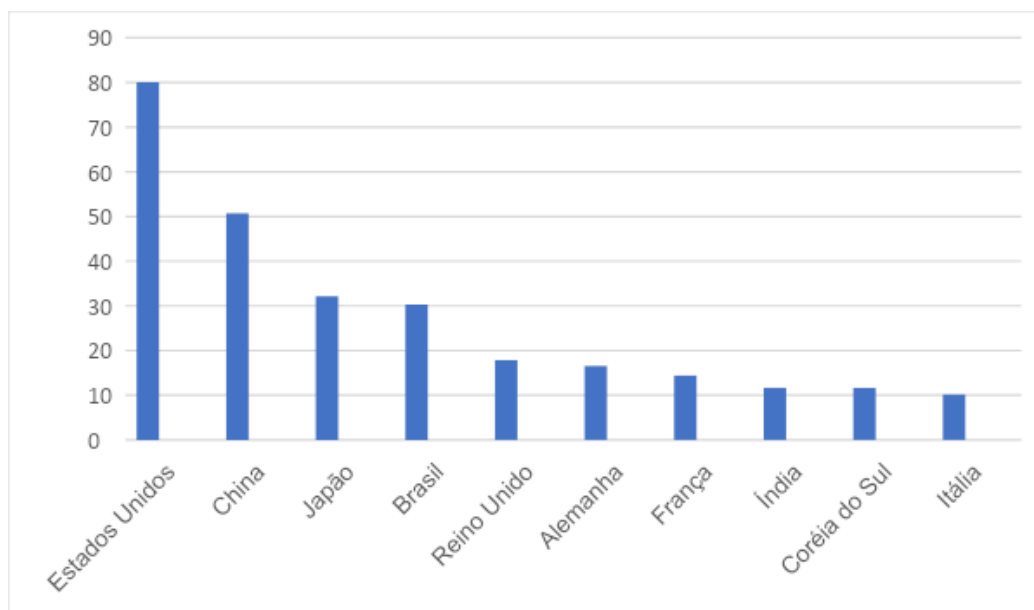
A partir dos anos 90, surgem os cosméticos multifuncionais, como batons com protetor solar e hidratantes antienvelhecimento. No início do século 21, os alfa-hidroxiácidos, utilizados em cremes para renovar a pele, começam a ser substituídos por enzimas, mais eficazes. Outra tendência é a descoberta de novas matérias-primas contendo várias funções. No momento atual, os estudos têm crescido na direção da manipulação genética para melhorar a estética, devido à preocupação por parte da população em manter uma boa aparência (GALEMBECK, 2009).

5 MERCADO COSMÉTICO

O mercado brasileiro de cosméticos tem crescido bastante nos últimos tempos, sendo esses produtos reconhecidos e utilizados por consumidores de todas as classes sociais, principalmente pelo público feminino, pois os cosméticos deixaram de ser vistos como fúteis e agora passam a ser vistos por muitos como essenciais. Além disso, as pessoas estão se preocupando cada vez mais com sua beleza e bem-estar (SÁ, 2010).

O crescimento da indústria HPPC (higiene pessoal, perfumaria e cosméticos) vem sendo observado. Em 2016, o Brasil ocupava o 4º lugar no ranking mundial em consumo de cosméticos, representando 7,1% do consumo mundial, isso se deve a alguns fatores, como a participação crescente da mulher brasileira no mercado mundial, utilização da tecnologia de ponta e consequentemente o aumento na produtividade, lançamentos constantes de produtos, entre outros fatores. (ABIHPEC, 2016).

Figura 1 – Ranking mundial de cosméticos (US\$ MILHÕES).

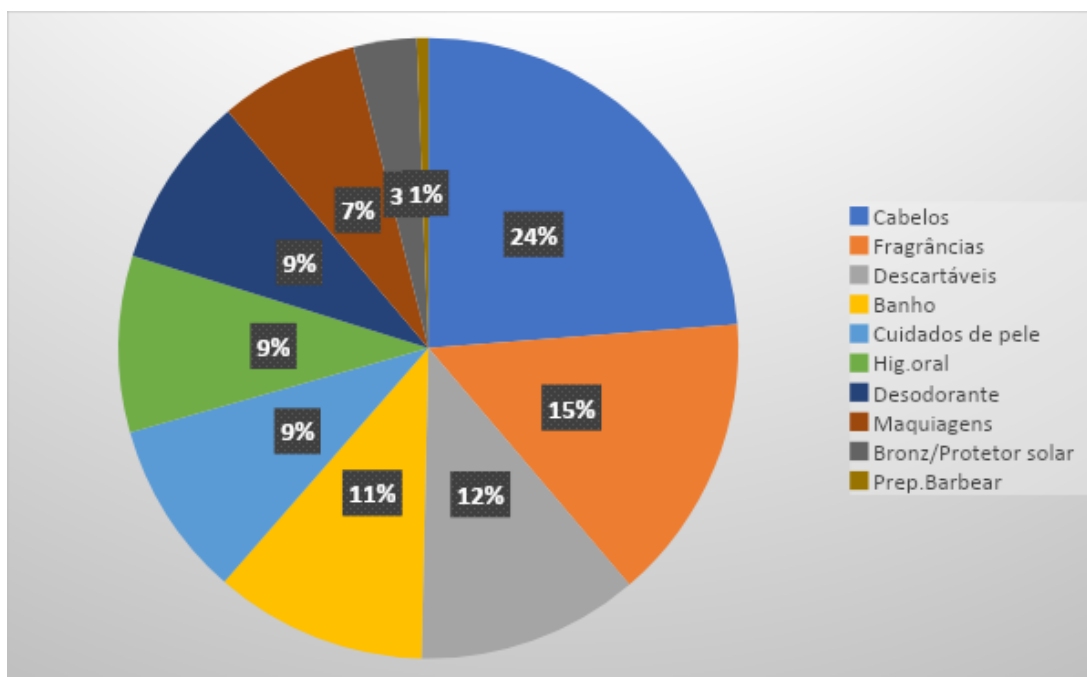


Fonte: ABIHPEC (2016).

Dados da ABIHPEC (Associação Brasileira de Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos) indicam que no Brasil existem aproximadamente 2.718 indústrias de cosméticos, com sua maior concentração no sudeste do país, sendo 15 empresas de grande porte, proporcionando assim, cerca de 75% do faturamento do setor (ABIHPEC, 2017).

Utilizando modelo classificatório diferenciado, os três principais produtos cosméticos que são consumidos pelos brasileiros são aqueles relacionados ao cabelo: em primeiro lugar, com 23,8%, em segundo lugar, as fragrâncias, com 15% e, em terceiro, os descartáveis, com 11,6%, de acordo com o gráfico abaixo (ABIHPEC, 2010).

Figura 2 – Composição do faturamento dos Produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos.



Fonte: ABIHPEC (2010).

6 LEGISLAÇÃO BRASILEIRA EM COSMÉTICOS

De acordo com o anexo I da Resolução RDC nº 4 de 2014 da ANVISA, cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes, são constituídos por matérias-primas de origem sintética ou natural, que têm como objetivo limpar, melhorar a aparência, e proteger a pele, mucosas e outras partes do corpo. Esses produtos são classificados em graus de risco, 1 e 2, de acordo com a sua finalidade de uso, formulação, área do corpo e outros fatores importantes.

Os cosméticos de Grau de risco 1 – são produtos que não precisam de testes clínicos de eficácia, tem propriedades básicas, e não requerem informações detalhadas sobre seu modo de usar e suas restrições, possuindo risco mínimo de reações adversas – sendo sua comercialização autorizada após a publicação no portal da ANVISA (ANVISA, 2014).

Os cosméticos com Grau de risco 2 – são produtos que necessitam de testes de segurança e eficácia, com risco de produzir reações adversas – devem ser comercializados a partir do processo de registro, publicado no Diário Oficial da

União, por possuírem indicações específicas e restrições referentes ao seu uso (ANVISA, 2014).

Para ambos os graus de risco, os produtos, na sua rotulagem, devem ser identificados com número de Autorização de Funcionamento da Empresa (AFE) e o registro da ANVISA/MINISTÉRIO DA SAÚDE, onde o número inicial do registro será de acordo com o grau que foi identificado (ANVISA, 2014).

7 CONSERVANTES

Conservantes são substâncias que podem ser adicionadas a produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, com a finalidade de preservá-los de danos e deteriorações causados por microrganismos durante sua fabricação e estocagem, assim como prevenir a contaminação durante o uso do produto (ANVISA, 2001).

Além de seus efeitos antimicrobianos, alguns conservantes podem atuar como antioxidantes. Deste modo, estas substâncias são agentes indispensáveis que podem prolongar o prazo de validade e o período de utilização dos produtos, prevenindo reações indesejadas decorrentes da sua utilização (ARNAU *et al.*, 2009).

Um conservante ideal precisa ser efetivo em concentrações baixas e não tóxico, ter atividade bactericida, não ser irritante ou sensibilizante; ter boa solubilidade em água; ser compatível com os demais componentes da formulação e com a embalagem, apresentar estabilidade e efetividade dentro de uma ampla faixa de pH e temperatura, não deve possuir sabor, cor ou odor, e de preferência ser de baixo custo. Diante disso, encontrar um conservante que seja ideal e que tenha boa conservação e segurança representa um desafio para o formulador (ZANON; MACHADO, 2010).

A regulamentação deve ser o primeiro aspecto observado na escolha do conservante. No Brasil, a Resolução RDC nº 29, de 1 de junho de 2012, determina quais as substâncias permitidas e as concentrações de uso consideradas seguras para utilização nos produtos através da “Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”. Na tabela a

seguir, estão descritos os conservantes que são mais utilizados em cosméticos e suas respectivas concentrações ideais.

Tabela 1 – Principais conservantes utilizados em preparações cosméticas.

Conservantes	Concentrações usuais (%)
Parabenos	0,8
Formaldeído	0,1-0,2
Quaternium-15	0,02-0,3
Imidazolidinil uréia	0,03-0,2
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol (bronopol)	0,1
Metilcloroisotiazolinona (MIC)	0,0015
Metilisotiazolinona (MI)	0,0015 -0,01
Fenoxietanol	1
Sorbato de Potássio	0,6
Triclosan	0,3
DMDM-Hidantoína	0,6
Poliamidopropil Biguanida	0,3
3-iodo-2-propinil-butilcarbamato (IPBC)	0,1

Fonte: SILVEIRA (2016).

A utilização dos conservantes é uma forma de proteção às formulações, pois um produto cosmético entra frequentemente em contato com o ambiente, a pele humana e com os olhos. Além de proteger o consumidor, a utilização destas substâncias auxiliam na manutenção da estabilidade da formulação, pois a degradação através dos microrganismos pode resultar na alteração das características físico-químicas do produto, como cor, odor e textura. (ROCHA, 2014).

É importante ressaltar que os conservantes não devem ser utilizados em substituição das boas práticas de fabricação ou com a finalidade de diminuir o potencial microbiano de produtos estéreis, tal qual a quantidade de conservante utilizado em formulação deverá ser mínima necessária, para a proteção do produto sem causar reações adversas (DRUMOND, 2017).

Essas substâncias devem então proteger os produtos contra a contaminação microbiana, sem comprometer o seu desempenho. Isto significa que o conservante precisa: Exercer um amplo espectro de atividade em baixas concentrações, manter

a sua atividade durante toda a produção do produto, validade e utilização, não deve comprometer a qualidade do produto e da embalagem, não deve prejudicar a saúde do consumidor (PACHECO, 2018).

Entre as diversas substâncias capazes de provocar reações indesejadas, os conservantes foram relatados como as substâncias mais sensibilizantes, causadoras de alergias e dermatite de contato presente em formulações cosméticas, entre estes, os parabenos. Esta classe inclui: metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isopropilparabeno, isobutilparabeno e benzilparabeno (BRASIL, 2012; COELHO, 2013).

A maioria dos conservantes que causam dermatite de contato são utilizados tanto em produtos para cuidado pessoal quanto para produtos de uso ocupacional, não sendo possível evitar a exposição da pele a estes agentes e prevenir alergias (YAZAR, BOMAN, LIDÉN, 2009).

Em 2012, a empresa Johnson & Johnson foi pressionada a retirar o conservante Quaternium-15, presente em um shampoo destinado ao uso em bebês. A escolha de conservantes para produtos infantis é um desafio ainda maior, tendo em vista os riscos que os mesmos podem provocar nas crianças (SOBCZAK *et al.*, 2013).

A eficiência antimicrobiana seja ela inerente ao produto ou devido à adição de conservantes, precisa ser demonstrada para produtos orais, oftálmicos, otológicos, nasais, fluidos de diálise, irrigação, etc. (ANVISA, 2010).

No quadro 1 estão descritas algumas substâncias com ação conservante encontradas em cosméticos, suas concentrações e os dados toxicológicos que estas apresentam.

Quadro 1 – Dados toxicológicos de conservantes presentes no mercado.

Nomenclatura INCI/Português	Dados toxicológicos
--------------------------------	---------------------

Benzoic Acid/ Ácido Benzóico	A concentração máxima permitida em cosméticos é 2,5% (produtos enxaguáveis), 1,7% (produtos de cuidado bucal) e 0,5% (produtos não enxaguáveis). Irritante cutâneo leve em coelhos e moderado em humanos.
Formaldehyde/ Formaldeído	A concentração máxima permitida em cosméticos é 0,2% (conservante). Possui potencial carcinogênico, mutagênico e genotóxico.
Imidazolidinyl urea/ Imidazolidinil uréia	A concentração máxima permitida em cosméticos é 0,6%. É um liberador de formaldeído.
Phenoxyethanol/ Fenoxietanol	A concentração máxima permitida em cosméticos é 1%. É um irritante ocular severo e é um irritante cutâneo leve.
Parabens/ Parabenos	A concentração máxima permitida é de 0,4% (como ácido) para uso de apenas um éster e 0,8% (como ácido) em caso de uso em combinação. Parabenos, em geral, não são mutagênicos e apesar de demonstrar atividade estrogênica, esta é inferior à do estradiol.
Methylisothiazoli none/Metilisotiazolinona	É corrosivo e irritante cutâneo e ocular em altas concentrações. Foi considerado o alérgeno do ano de 2013 pela Sociedade Americana de Dermatite de Contato.

Fonte: ADAPTADO DE SILVEIRA (2016).

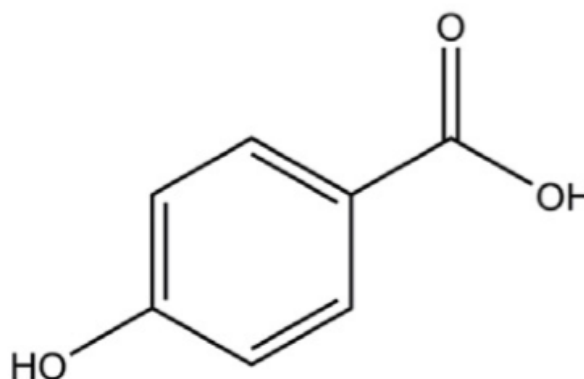
Com a finalidade de garantir a eficácia dessas substâncias, alguns testes podem ser feitos, sendo denominado de *Challenge Test*, que tem como objetivo final verificar a resistência de um produto ou material à contaminação microbiana, refletindo diretamente na qualidade do sistema conservante. Por intermédio deste teste, é possível analisar se a dosagem de conservante está adequada ao produto final, e se o produto está apto a suportar quaisquer condições externas na qual será submetido, no decorrer do período de validade (GRADIN; ANJOS, 2015).

7.1 Parabenos

Os parabenos (Figura 3) pertencem a uma família de conservantes com ação antimicrobiana e antifúngica utilizada desde 1930 na indústria de cosméticos, farmacêutica e alimentícia (WITORSCH, THOMAS, 2010; CASTELAIN, CASTELAIN, 2012). São ésteres de ácido p-hidroxibenzóico. Todos possuem a mesma estrutura: um anel benzênico com um grupo hidroxila e um grupo éster na posição para do anel aromático. Os compostos se diferenciam apenas no comprimento da cadeia

lateral, sendo eles: metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isopropilparabeno, isobutilparabeno e benzilparabeno (BLEDZKA,2014; PIAO, 2014; HAMAN *et al.*, 2015).

Figura 3 – Estrutura química do parabeno.



Fonte: NOWAK, WRONA, GÓRSKA, JABLÓŃSKA (2018).

São permitidos pela legislação brasileira através da Resolução nº 162 de 11 de setembro de 2001, que estabelece uma concentração máxima permitida de 0,4% (expresso como ácido) individual para um éster e 0,8% (expresso como ácido) para misturas dos sais ou ésteres (ANVISA, 2001).

Podem estar presentes em cosméticos para bebês e crianças, como loções e shampoos, lenços umedecidos para limpeza, além da presença em batons, blush, esmaltes e fixadores de cabelo (FERNANDES *et al.*, 2013).

A tabela a seguir apresenta as concentrações dos compostos de parabenos para os diferentes produtos cosméticos (Leave-on, maquiagens e Rinse-off).

Tabela 2 – Concentrações usuais de parabenos em produtos cosméticos.

Parabeno	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno
Produtos Leave-on/ Maquiagem	0,05-0,2%	0,02-0,06%	0,05-0,1%	0,02-0,06%
Produtos <i>Rinse off</i>	0,05-0,15%	0,05-0,15%	0,05-0,15%	0,01-0,4%

Fonte: HOPPE, PAIS (2017).

Dadas as propriedades dos parabenos, eficácia, custo e a facilidade de biodegradação, eles são utilizados tanto em produtos de higiene pessoal como na indústria alimentícia. Nos anos 2000, este conservante foi encontrado em mais de 90% dos produtos cosméticos. As formas metil e etil são as mais utilizadas e mais seguras, e por isso são as mais frequentemente encontradas nas formulações cosméticas (CASTELAIN, 2012; SASSEVILLE, ALFALAH, LACROIX, 2015).

Ao entrar em contato com a pele, os parabenos são facilmente hidrolisados a ácido para-hidroxibenzóico por carboxilesterases de queratinócitos, enquanto que os parabenos ingeridos são metabolizados por esterases intestinais e hepáticas (CASTELAIN, 2012; SASSEVILLE, ALFALAH, LACROIX, 2015).

A atividade antimicrobiana dos parabenos aumenta com o aumento do grupo éster da cadeia carbônica. Mas, quanto maior a cadeia desse grupo, menor é a solubilidade em água, permanecendo por mais tempo no organismo, por isso, a aplicação desses parabenos de cadeia longa é limitada (BLEDZKA, 2014).

Suas propriedades são muito importantes, o que os tornam conservantes muito utilizados no mercado, como por exemplo: Largo espectro de atividade antimicrobiana, atividade contra bactérias Gram-positivas, leveduras e bolores, inertes, suficientemente solúveis em água, apresenta um baixo custo de produção, baixa frequência de sensibilização, são incolores, inodoros e insípidos (HAMAN, 2015; BLEDZKA, 2014).

Cada composto da classe dos parabenos apresenta propriedades físico-químicas distintas, como mostra a tabela 3:

Tabela 3 - Características físico-químicas dos parabenos.

Nome químico	Metilparabeno	Etilparabeno	Propilparabeno	Butilparabeno	Benzilparabeno
Forma molecular	$C_8H_8O_3$	$C_9H_{10}O_3$	$C_{10}H_{12}O_3$	$C_{11}H_{14}O_3$	$C_{14}H_{12}O_3$
Peso molecular	152,15	166,17	180,20	194,23	229,15
CAS	99-76-3	120-47-8	94-13-3	94-26-8	94-18-8

Aparência /odor	Cristais incolores ou pó cristalino. Inodoro ou apresenta odor característico.	Cristal incolor ou pó branco	Cristais brancos, inodoro ou apresenta odor fraco.	Pequenos cristais incolores, pó cristalino, sólido finamente dividido.	-
Ponto de ebulição	270-280°C	297-298°C	-	-	-
Ponto de fusão	131°C	116°C	96-97°C	68-69°C	112°C
Solubilidade	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, glicerol quente, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, glicerina e água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, ligeiramente em água fervente, água.	Metanol, etanol, propilenoglicol, óleo de amendoim, acetona, benzeno, éter, tetracloreto de carbono, muito solúvel em clorofórmio, glicerina, água.	-
Solubilidade em água	2,13 ± 0,12	1,16±0,21	0,37±0,03	0,158±0,014	-
Densidade	-	-	1,0630 a 102°C/4°C	-	-

Fonte: COELHO (2013); TAVARES e PEDRIALI (2011).

A utilização destes, em baixas concentrações contra fungos e bactérias, tem demonstrado maior efetividade contra bactérias *gram* positivas, quando comparado às *gram* negativas. Metilparabeno e propilparabeno são encontrados, respectivamente, em cerca de 40% e 35% das formulações cosméticas. Em média, a concentração de uso de metilparabeno, propilparabeno e etilparabeno em formulações cosméticas varia entre 0,04% a 0,35%. (COELHO, 2013; HAFEEZ, MAIBACH, 2013; KIRCHOFF e GANNES, 2013). A tabela 4 representa as concentrações mínimas do metilparabeno que são eficazes para inibir o crescimento dos microrganismos correspondentes:

Tabela 4 - Concentração mínima inibitória (MIC) do metilparabeno para diferentes microorganismos.

Microorganismo	MIC - % de metilparabeno
----------------	--------------------------

Bactéria gram-negativa	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,200
<i>Escherichia coli</i>	0,100
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0,075
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,100
<i>Serratia marscescens</i>	0,075
<i>Proteus vulgaris</i>	0,100
<i>Salmonella enteritidis</i>	0,150
<i>Salmonella typhi</i>	0,150
Bactéria gram-positiva	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,150
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	0,100
<i>Bacillus cereus</i>	0,075
<i>Bacillus subtilis</i>	0,100
<i>Lactobacillus buchneri</i>	0,100
Leveduras	
<i>Candida albicans</i>	0,100
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,100
Fungos	
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	0,100
<i>Penicillium digitatum</i>	0,050
<i>Rhizopus nigricans</i>	0,050

Fonte: ADAPTADO DE CLARIANT (2010).

Apesar dos parabenos serem considerados conservantes de boa qualidade e apresentarem uma rápida absorção e excreção pelo organismo, a preocupação com os mesmos ocorreu a partir de estudos que demonstraram a capacidade de ligação dos parabenos aos receptores de estrógenos. As pesquisas também mostraram que apesar dos parabenos terem afinidade pelos receptores de estrógenos, são menos potentes que a do 17 β -estradiol (hormônio endógeno). Dessa forma, são denominados como “estrógenos fracos”, mas com potencial de agirem como desreguladores endócrinos (SASSEVILLE *et al.*, 2015).

A atividade estrogênica dos parabenos é uma das maiores preocupações associadas a seu uso em cosméticos e vem sendo questionada principalmente após publicação de um estudo onde foi relatada a presença de parabenos em câncer de

mama. O uso de desodorantes e antitranspirantes, podem promover o acúmulo de parabenos em tecidos mamários, uma vez que o estrogênio pode promover os crescimentos das células cancerosas (COELHO, 2013).

A administração por via dérmica é importante para estimar o efeito dessa substância, uma vez que os produtos cosméticos são aplicados sobre a pele. Devido ao baixo peso molecular e à alta lipofilicidade dos parabenos, sua absorção ocorre com mais facilidade, possibilitando a ocorrência de reações adversas nos usuários (COELHO, 2013).

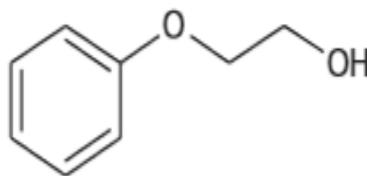
Os parabenos podem causar efeitos sobre a saúde humana em concentrações menores por terem a capacidade de se ligar a receptores de estrogênio, assim conseguem ter uma maior especificidade quando comparados a mecanismo não mediados por receptores e ainda quando um cosmético é utilizado de forma rotineira, em diferentes faixas etárias, supostamente, poderiam ser acumulados na pele, absorvidos e distribuídos aos tecidos e órgãos corporais (COELHO, 2013).

Existe uma grande preocupação quanto à utilização de cosméticos infantis. A exposição à esses produtos químicos pelas crianças, pode resultar em um efeito negativo permanente e até mudanças que podem levar a um déficit funcional importante. Com isso, devido à estrogenicidade dos parabenos, os mesmos podem afetar o sistema reprodutivo em meninos, com o risco de masculinização incompleta, e nas meninas pode proporcionar o risco de puberdade precoce, desenvolvimento mamário prematuro, podendo levar ao risco de câncer (COELHO, 2013).

7.2 Fenoxietanol

O fenoxietanol (Figura 4) é um conservante antimicrobiano utilizado em cosméticos e formulações farmacêuticas tópicas em uma concentração máxima de 1% (v/v). É um líquido incolor, levemente viscoso, com um leve odor agradável (SCHMITT, 2015).

Figura 4 – Estrutura química do 2-fenoxietanol.



Fonte: KIMURA *et al.* (2014).

A regulamentação do Brasil, RDC N°29/2012 permite o uso em formulações farmacêuticas para aplicação tópica a uma concentração entre 0,5 – 1,0% (BRASIL, 2012). Possui solubilidade por vários agentes, como descritos no Quadro 2.

Quadro 2– Solubilidade do Fenoxietanol em solventes.

Solvente	Solubilidade em 20°C
Acetona	Miscível
Etanol 95%	Miscível
Glicerina	Miscível
Isopropil	1 em 26
Óleo mineral	1 em 143
Óleo de oliva	1 em 50
Óleo de amendoim	1 em 50
Água	1 em 43

Fonte: ROWE; SHESKEY; QUINN (2009).

Esse composto é amplamente utilizado para proteção antimicrobiana em cosméticos. Estudos realizados em 2010 mostraram que cerca de 25% de 800 produtos cosméticos que foram vendidos nos Estados Unidos e 33% de 204 produtos vendidos na Suécia apresentavam em sua composição, este conservante (LANGSRUD *et al.*, 2016).

O mecanismo de ação desse conservante tem sido investigado por alguns estudiosos, porém, nunca foi completamente elucidado, onde algumas pesquisas revelaram que vários mecanismos estão associados. Sua ação em bactérias como a *E.coli* foi associada com dano na membrana, resultando na destruição dos constituintes citoplasmáticos (LANGSRUD *et al.*, 2016).

Várias pesquisas já foram realizadas para avaliar o efeito sinérgico do fenoxietanol em associação com outros conservantes. Sua associação com conservantes como a diazolidinil uréia auxilia na preservação de cremes cosméticos em concentrações abaixo dos valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) e 10 a 20 vezes sob às concentrações máximas permitidas. Foi relatado também um efeito sinérgico na associação do fenoxietanol com a Etilhexilglicerina, inibindo o crescimento de diversos microorganismos em testes de laboratórios e em cosméticos. Pesquisas mostram que o efeito desta associação está relacionado com danos causados à tensão superficial das bactérias, aumentando assim, o contato entre o fenoxietanol e a membrana (LANGSRUD *et al.*, 2016).

O fenoxietanol pode ser encontrado em fragrâncias, shampoos, sabonetes, entre outros produtos de higiene pessoal, além de produtos de limpeza, como detergentes (SCOGNAMIGLIO *et al.*, 2012).

Uma pesquisa realizada na Itália entre outubro e novembro de 2017 selecionou várias lojas, supermercados, salões de beleza e farmácias, escolhendo produtos cosméticos e analisando os seus ingredientes. Todos os produtos foram divididos em três categorias : produtos para enxágue, produtos sem enxágue e maquiagens. Essa classificação foi baseada no tempo de aplicação da pele: os produtos para enxágue permanecem muito pouco tempo, pois geralmente são lavados rapidamente; os produtos sem enxágue e de maquiagem permanecem mais tempo na pele, mas os primeiros são mais usados para cuidar da pele, a fim de protegê-la, perfumar e mantê-la em boas condições (hidratante, nutritivo, tonificante etc.), já as maquiagens têm um objetivo estético e visam melhorar a aparência. Cada grupo incluiu também produtos orgânicos e infantis. A partir disso foi feito um estudo com as possíveis substâncias nocivas para o ser humano, listando assim, conservantes entre outros produtos químicos de interesse (PANICO *et al.*, 2019).

A tabela a seguir representa a quantidade de produtos contendo conservantes observados:

Tabela 5 – Número de produtos cosméticos contendo conservantes.

Produtos	Nº de produtos	Nº de produtos contendo conservantes
Rinse-off	112	84

Leave-on	103	64
Maquiagens	68	22

Fonte: PANICO *et al.* (2019).

Aproximadamente 60% dos produtos selecionados continham pelo menos um dos conservantes investigados, sobretudo entre os produtos de enxágue (75%). O conservante mais frequentemente identificado foi o fenoxietanol (48,7%). Em seguida, foi observado a presença de outros conservantes como :benzoato de sódio (35,6%), sorbato de potássio (22%), metilparabeno (15,2%) e metilisotiazolinona / metilcloroisotiazolinona (MI / MCI) (9,9%). O benzoato de sódio foi o conservante mais comum nos produtos de enxágue (57,6%) e o fenoxietanol nos produtos sem enxágue (70,1%) e de maquiagem (58,6%), sendo representado no quadro abaixo:

Tabela 6 – Frequência e porcentagem de conservantes encontrados para os produtos selecionados.

Conservantes	Rinse-off (nº)(%)	Leave-on (nº)(%)	Maquiagens (nº)(%)
Metilparabeno	(8)(9.4)	(16)(20.8)	(5)(17.2)
Etilparabeno	(2)(2.4)	(11)(14.3)	(3)(10.3)
Propilparabeno	(3)(3.5)	(8)(10.4)	(4)(13.8)
Butilparabeno	-	(4)(5.2)	(2)(6.9)
Triclosan	(4)(4.7)	(2)(2.60)	-
Imidazolidinil ureia	(2)(2.4)	(8)(10.4)	(1)(3.4)
Diazolidinil ureia	-	-	(1)(3.4)
5-bromo-5-nitro-1,3 dioxano	(1)(1.2)	-	-
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol	(1)(1.2)	-	-
DMDM- Hidantóina	(12)(14.1)	(4)(5.2)	-
Fenoxietanol	(22)(25.9)	(54)(70.1)	(17)(58.6)

Metilisotiazolinona/Metilcloroisotiazolinona	(19)(22.4)	-	-
Clorfenesina	(1)(1.2)	(2)(2.6)	(2)(6.9)
Ácido benzoico	(5)(5.9)	(9)(11.7)	(1)(3.4)
Benzoato de sódio	(49)(57.6)	(17)(22.1)	(2)(6.9)
Sorbato de potássio	(23)(27.1)	(15)(19.5)	(4)(13.8)

Fonte: PANICO *et al.* (2019).

Em relação aos produtos infantis, mais de 72% continham pelo menos um dos conservantes dentre os considerados, em particular o mais presente foi o fenoxietanol (43,8%), seguido pelo benzoato de sódio (37,5%). Os liberadores de formaldeído foram encontrados em dois produtos (xampu, esmalte de unha), parabenos em batom, clorfenesina em creme corporal e xampu, MI / MCI em dois produtos de enxágue (PANICO *et al.*, 2019).

Os efeitos adversos decorrentes do uso do fenoxietanol incluem: diminuição da frequência cardíaca e pressão arterial, diminuição do pH sanguíneo e níveis plasmáticos elevados de glicose e adrenalina. Alguns estudos relatam também sobre possíveis efeitos imunodepressores (ZALH *et al.*, 2009).

7.3 Formaldeído

O formaldeído (Figura 5), também conhecido como formol, é o aldeído mais simples do grupo, possuindo um carbono carbonílico ligado a dois hidrogênios. É uma substância líquida e incolor, com odor forte, solúvel em água e altamente reativo. Esse composto é produzido desde meados da década de 90, sendo utilizado em laboratórios para embalsamar cadáveres, na fabricação de pesticidas, em cosméticos, como por exemplo, alisantes capilares (MACAGNAN, SARTORI, CASTRO, 2009).

Figura 5 – Estrutura química do formol.



Fonte: MIRALLES *et al* (2018).

De acordo com a Resolução 162 de 2001 da ANVISA, o formol (ou solução de formaldeído) é uma substância com uso permitido nas funções de conservante (concentração máxima de 0,2%), e como agente endurecedor de unhas (concentração máxima de 5%). No Brasil, a Portaria 3.214/78, estabelece como limite de tolerância para trabalhadores expostos ao formaldeído 1,6ppm ou 2,3 mg/m³, para uma jornada de até 48 horas semanais (FERREIRA, 2015).

O formaldeído pode ser aplicado na produção industrial de alimentos, plásticos, produtos à base de madeira. Devido às suas propriedades antimicrobianas, essa substância também pode ser encontrada em produtos cosméticos e higiênicos. Apesar de ser utilizado em diversos produtos, o formaldeído é considerado como uma substância tóxica e nociva, que pode causar sérios problemas à saúde humana. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC), é categorizado como carcinogênico para humanos (BRANDÃO, RAMOS, RODRIGUES, 2018).

A atividade germicida do formaldeído se deve principalmente à alquilação de radicais amino, carboxil, oxidril e sulfidril de proteínas e ácido nucléicos microbianos, formando pontes metilênicas ou etilênicas, o que impede a realização das funções por esses compostos (MACAGNAN, SARTORI, CASTRO, 2009).

Na indústria cosmética é utilizado em três áreas principais: preservação de produtos cosméticos contra a contaminação microbiana, tratamentos cosméticos, tais como o endurecimento de unhas e instalações e equipamentos de saneamento, podendo ser encontrado em preparações para cabelos, loções, maquiagens, produtos para banho, cremes para unhas, cremes para barbear, desodorantes vaginais (PRZYBYSZ, SCOLIN, 2009).

O uso dessas formulações contendo formaldeído pode causar irritação, coceira, queimadura, inchaço, descamação, vermelhidão do couro cabeludo, queda do cabelo, ardência, lacrimejamento dos olhos, tosse, complicações fetais e para o recém-nascido tão grave como a má formação. Várias exposições podem causar entre outras reações, câncer nas vias aéreas superiores, podendo até mesmo levar à morte (FERREIRA, 2015).

A utilização dessa substância para o alisamento capilar tornou-se frequente, por ser de baixo custo, de fácil aquisição, manipulação. Sua ação se dá pela ligação às proteínas da cutícula do cabelo e aos aminoácidos da queratina, formando um filme endurecedor ao longo do fio, impermeabilizando-o e mantendo-o liso e rígido. Porém, devido ao uso indiscriminado do formaldeído nesse tratamento, e o risco que os profissionais e os consumidores estavam expostos, a ANVISA preconiza que o formaldeído seja utilizado apenas com finalidade conservante e como agente endurecedor de unhas (FERREIRA, 2015).

A RDC nº 36 da Anvisa, de 17 de junho, de 2009, proibiu a comercialização do formol em estabelecimentos como drogarias, farmácias, supermercados, com a finalidade de restringir o acesso da população ao formol, coibindo o desvio do uso do formol como alisante capilar (ANVISA, 2009).

Segundo o relatório da Anvisa, publicado em 2001, existe uma relação direta entre a concentração e os sintomas que são provocados pela exposição ao formaldeído, como mostra o quadro a seguir:

Quadro 3 – Concentrações de formaldeído e seus respectivos sintomas.

Concentração (ppm)	Sintomas
0,1-0,3	Menor nível para irritação
0,8	Limiar para o odor
1-2	Limiar de irritação leve
2-3	Irritação dos olhos, nariz e garganta
3-5	Aumento da irritação de membranas mucosas
10-20	Lacrimejamento, sensação de queimação, tosse

50-100	Causa danos mais graves, em 5 a 10 minutos
--------	--

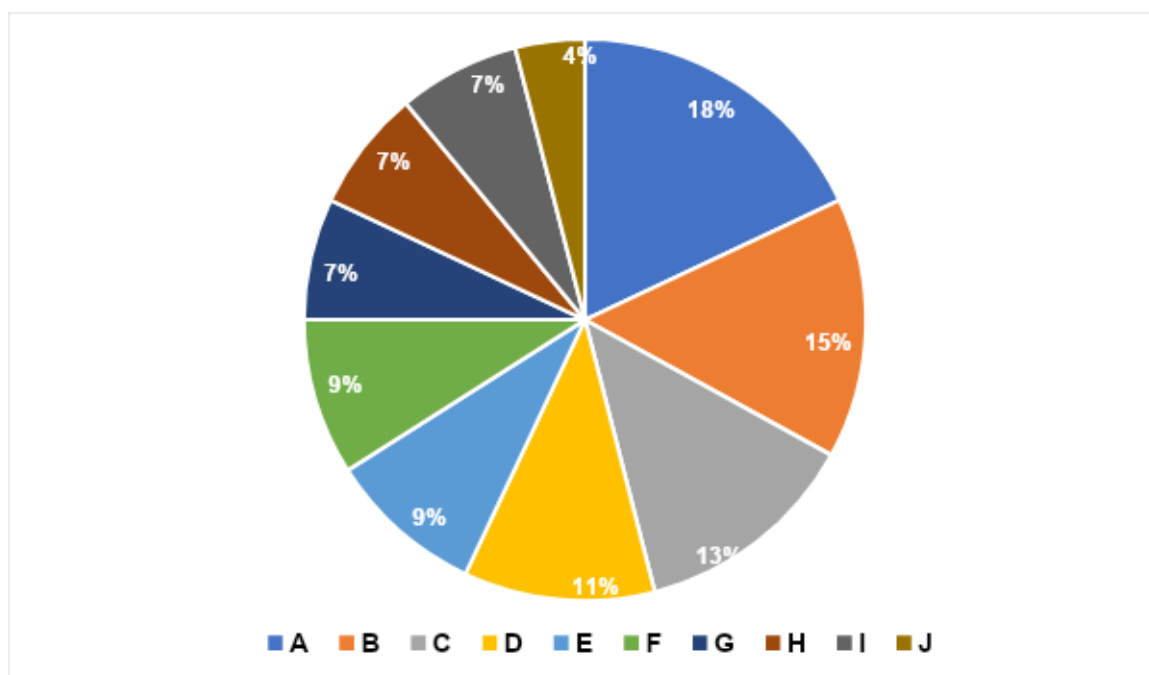
Fonte: LORENZINI (2010).

Apesar das regulamentações, o uso irregular do formaldeído, principalmente como alisante capilar, ainda é frequente, pela garantia do efeito liso e brilhante que esse composto proporciona (CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015).

Foi realizado um estudo, no município de Linhares-ES, para analisar os principais alisantes que são utilizados nos salões de beleza, quanto à presença e concentração do formaldeído. Em cada salão, foram selecionadas 10 marcas com a maior utilização como alisante. Para a realização do ensaio de identificação de formaldeído, foram pesados 2 g da amostra, transferidos para um béquer de 10 mL e adicionados de duas gotas de ácido sulfúrico 1M e 2 mL de reagente de *Schiff*, sendo a identificação do formaldeído em uma concentração superior a 0,01% comprovada pelo surgimento de uma coloração rosa ou malva. Realizada a análise, foi observado que todas as amostras continham formaldeído. (CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015).

A figura a seguir representa o percentual de salões no município de Linhares que utilizavam as marcas de alisantes.

Figura 6 – Percentual de salões que utilizam as marcas de alisantes capilares mais encontrados no município de Linhares, ES.



Fonte: CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO (2015).

A partir disso, foi feita a análise de quais substâncias estavam descritas no rótulo dos produtos e o teor de formaldeído encontrado em cada produto, de acordo com o Quadro 6.

Quadro 4 – Percentual de formaldeído encontrado nos diferentes alisantes capilares e suas respectivas substâncias ativas descritas no rótulo do produto.

Amostra	Substância ativa descrita no rótulo	Teor de formaldeído encontrado
A	Arginina	10,4%
B	Arginina	18,5%
C	Células-tronco de maçã	2%
D	Guanidina	8,5%
E	Carbocisteína	0,11%
F	Ácido glioxílico	0,5%
G	Arginina	15,9%
H	Sericina	0,04%
I	Tioglicolato de amônio	5,4%
J	Arginina	6,9%

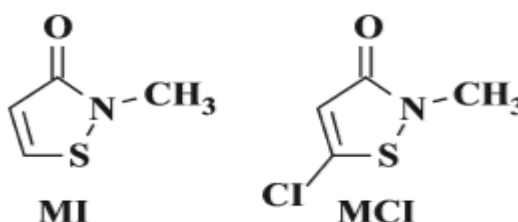
Fonte: CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO (2015).

7.4 Metilcloroisotiazolinona/ metilisotiazolinona

Metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona (MCI/MI) (Figura 7), também conhecido como Kathon CG ou Euxyl K 100, é um exemplo de conservante que foi introduzido no mercado desde a década de 70. No ano de 2000, o MI também começou a ser comercializado sozinho, sendo utilizado em produtos industriais como tintas, adesivos, e posteriormente, em produtos cosméticos (SCHERRER, ANDRADE, ROCHA, 2014).

A concentração máxima permitida é de 0,0015 % (em uma proporção de 3:1 de 5-cloro-2-metil- 3,4-isotiazolona y de 2-metil-3,4- isotiazolona). Esta proporção, apesar de ser permitida, causa uma grande quantidade de dermatites alérgicas de contato, tanto em cosméticos como em produtos pessoais e de higiene (SIMÓN, 2017).

Figura 7 – Estruturas químicas de MCI/MI



Fonte: AERTS, GOOSSENS, LAMBERT, LEPOITTEVIN (2017).

Alguns exemplos de produtos cosméticos que utilizam essa classe de conservantes são: produtos para crianças e bebês, maquiagens, produtos de banho, corantes e alvejantes capilares, cremes hidratantes, filtros solares, dentre outros. De acordo com a Food and Drug Administration, em 2010, aproximadamente 2408 produtos cosméticos americanos usaram MI como conservante (SCHERRER, ANDRADE, ROCHA, 2015).

Desde o início da década de 80, a mistura MCI / MI foi comercializada como Kathon CG (Cosmetic Grade) para uso em produtos cosméticos, porém, os primeiros casos de dermatite cosmética de contato do Kathon CG foram publicados em 1984. Posteriormente, o MI foi relatado como um sensibilizador de contato em humanos. Embora o MCI nunca tenha sido usado sem MI, o MI tem sido considerado menos sensibilizador do que o MCI e, desde 2000, o MI foi introduzido como conservante único em produtos industriais e, desde 2005, também em cosméticos. O principal motivo que o torna esse conservante preocupante é que o MI é utilizado como conservante individual em cosméticos em concentrações de até 100 ppm, em comparação com apenas 15 ppm para a mistura MCI / MI (HERMAN *et al.* 2019).

O MI tem sido cada vez mais utilizado isoladamente, ou em combinação com outros conservantes, em aplicações industriais (por exemplo, tintas) e em concentrações muito mais elevadas. O uso de MI em cosméticos também aumentou depois que seu uso foi permitido na UE há vários anos, permitindo concentrações de até 100 ppm, com base na opinião do Comitê Científico de Produtos Cosméticos e Não-Alimentícios. A Sociedade Americana de Dermatite de Contato elegeu o MI como 'alérgeno do ano' em 2013, devido à sua importância crescente (UTER, GEIER, BAUER, SCHNUCH, 2013).

Apesar de ser um conservante muito utilizado em cosméticos, reações alérgicas de contato com MCI/MI já foram extensivamente relatadas. A mistura de conservantes também conhecida como Kathon CG é um dos conservantes mais comumente usados em produtos de enxágue, cosméticos, tintas, adesivos, e além disso, é considerado um dos sensibilizadores mais comuns em conservantes, embora sua concentração seja objeto de constantes regulamentações (KAZANDJIEVA, GERGOVSKA, DARLENSKI, 2012).

Um estudo realizado entre os meses de março e julho de 2014, teve como objetivo avaliar o potencial alérgico desse conservante. Os pacientes analisados estavam expostos a MCI/MI, adicionando 0,2% de MI em solução aquosa. As leituras para identificar as possíveis reações foram feitas após 48 e 96 horas de contato. As reações alérgicas foram classificadas como +, ++ ou +++ com base na intensidade das reações positivas, que se manifestaram como pápulas eritematosas, vesículas e disseminação da reação com crostas e ulcerações (SCHERRER, ANDRADE, ROCHA, 2015).

Dos 23 pacientes analisados, 61% apresentaram reações negativas ao MCI/MI e MI; 35% apresentaram reação positiva ao MCI/MI e MI; e 4% apresentou reação positiva ao MCI/MI e negativa para MI. Entre os pacientes que apresentaram reação positiva ao MI, 90% apresentavam lesões disseminadas, sendo 90% nas pernas, 60% no tronco e abdome, 50% nas mãos e no couro cabeludo e 40% na face. Aumento da sensibilização para MCI / MI é uma realidade, mas, infelizmente, essa mistura não permite a detecção de todos os casos de alergia. Com isso, a inclusão de MI em solução aquosa permite uma melhor identificação de reações alérgicas (SCHERRER, ANDRADE, ROCHA, 2015).

Vários estudos e testes de contato com a presença desse conservante têm sido realizados, em busca de um melhor tratamento contra as reações alérgicas, como exemplo, a DAC (Dermatite de contato alérgica). Um estudo realizado em agosto de 2017, retrata um paciente masculino de 60 anos, que foi encaminhado para realizar o teste de contato. Esse paciente apresentava erupção cutânea por várias partes do corpo, sendo diagnosticado com dermatite de contato alérgica. Assim, o paciente foi submetido ao teste. Feita a análise, pôde ser observado que ele teve uma reação positiva de 3+ à metilisotiazolinona (MI) e uma reação de 2+ ao Kathon CG (metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona). A pontuação 2+ indica uma forte reação positiva, com eritema, infiltração e pápulas, e uma pontuação 3+ indica uma reação bolhosa extremamente positiva (GILMORE, SHAN, KATTA, 2017).

Feita uma avaliação dos produtos de cuidados pessoais que esse paciente utilizava, foi revelado que seu gel de cabelo e condicionador continham altas concentrações de MI, o que pode ter sido a causa de suas reações alérgicas (GILMORE, SHAN, KATTA, 2017).

7.5 Imidazolidinil uréia

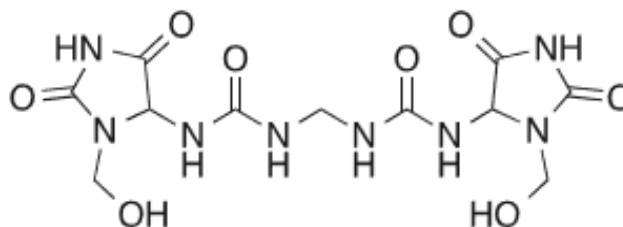
Imidazolidinil uréia (Figura 8) é um liberador de formaldeído e um conservante compatível com muitos ingredientes cosméticos, com alta hidrossolubilidade e baixa solubilidade em óleo. É um conservante mais efetivo contra bactérias, tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas. Possui habilidade de agir sinergicamente com outros conservantes, particularmente metil e propilparabeno, compondo um ótimo sistema conservante (GROOT *et al.*, 2010).

Esse conservante é composto por 10% de 4-hidroximetil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il-ureia (imidazolidinil), 20 % de alantoína, 10% de dois compostos não identificados (que podem ser doadores de formaldeído),

e 60% de polímeros decorrentes da condensação de alantoína formaldeído (GROOT *et al.*, 2010).

Figura 8 – Estrutura química da imidazolidinil uréia.

Fonte: BABAR *et al.*



(2015).

O uso
conservante é

desse
permitido

em uma concentração máxima de 0,6% em cosméticos. A principal rota de exposição para essa substância em cosméticos é através de aplicações dérmicas. Sua síntese ocorre através da reação química da alantoína com formaldeído, podendo causar alergias de contato (RYU *et al.*, 2018).

Os dados da FDA mostraram que um em cada cinco produtos cosméticos são liberadores de formaldeído e, entre eles, a imidazolidinil uréia é a mais utilizada (RYU *et al.*, 2018).

Um estudo realizado em 2009 relata uma menina de 14 anos de idade que apresentava alergias de contato. Nessa análise foram observadas lesões eczematosas persistentes por 3 meses, localizadas principalmente em suas mãos, com ocasional disseminação para o rosto e pescoço. A paciente relatou que vinha utilizando produtos nomeador por: Deliplus regeneradora® e Deliplus Aloe Vera® desde o início dos sintomas. Esses dois cremes tratam o eczema da mão e estão incluídos em uma nova linha de cosméticos, a 'Deliplus®', fabricada por uma rede popular de supermercados na Espanha. A paciente também admitiu ter usado o creme Deliplus leite limpiadora® (Cosméticos RNB®) há quase um mês, até o início das primeiras lesões (GAVÍN, VILAS, REDONDO, TORIBO, 2010).

Os testes de contato foram realizados de acordo com os critérios do International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG), usando o True Test® aplicado no dorso e fixado com o Micropore. Os resultados dos testes de contato mostraram uma resposta alérgica à diazolidinil-ureia, imidazolidinil-ureia e seus próprios produtos, de acordo com a tabela abaixo (GAVÍN, VILAS, REDONDO, TORIBO, 2010).

Tabela 7 – Resultados relevantes do teste de contato, incluindo conservantes de formaldeído e de liberação de formaldeído.

Conservantes	D2	D4
Imidazolidinil ureia 2% pet.	+	++
Diazolidinil ureia 2% pet.	++	++
Deliplus regeneradora® ‘as is’ (diazolidinil urea)	++	++ +
Deliplus leche limpiadora® ‘as is’ (diazolidinyl-urea)	++	++ +
Deliplus Aloe Vera® ‘as is’ (imidazolidinyl-urea)	+	++
Formaldeído 1% aq.	-	-
Formaldeído 2% aq.	-	-
Quaternium-15 1% pet.	-	-
DMDM Hidantoína 2% aq.	-	-
2-Bromo-2-nitropropano-1,3-diol 0.25% pet.	-	-

Fonte: GAVÍN, VILAS, REDONDO, TORIBO (2010).

Apesar de várias reações alérgicas serem provocadas com a liberação de formaldeído, reações que são específicas com outros componentes desses liberadores também podem ocorrer. De acordo com a tabela, a paciente apresentou resultados positivos para imidazolidinil ureia e diazolidinil ureia, sendo demonstrado que ambas as substâncias apresentam pelo menos um composto em comum. A diazolidinil ureia pode ser degradada em um composto denominado HU (4-hidroximetil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il -ureia). Esse composto também está presente na imidazolidinil ureia em uma concentração de 10%. De acordo com os resultados, a paciente pode ter sido sensibilizada a esse composto HU, explicando assim, o motivo de sua reação ter sido mais forte à diazolidinil ureia e aos produtos que a continham (GAVÍN, VILAS, REDONDO, TORIBO, 2010).

Foi realizado um estudo retrospectivo e descritivo nas Unidades de Alergia Cutânea de seis hospitais espanhóis entre janeiro de 2005 e dezembro de 2009.

Foram feitos os registros de todos os pacientes que foram submetidos a testes de contato durante esse período e selecionados aqueles que foram positivos para formaldeído e liberadores de formaldeído. A Tabela a seguir mostra os alérgenos selecionados para o estudo e suas concentrações de teste (LATORRE *et al.*, 2011).

Tabela 8 – Formaldeído e liberadores de formaldeído com suas respectivas concentrações utilizadas para o teste de contato.

Alérgenos	Concentração
Formaldeído	1%
Quaternium-15	1%
Imidazolidinil ureia	2%
Diazolidinil ureia	2%
DMDM-Hidantoina	2%
2-Bromo-2-nitropropano-1,3-diol	0,25%

Fonte: LATORRE *et al.* (2011).

Nesse estudo, foram submetidos um total de 7.838 pacientes. Desse total de pacientes, a imidazolidinil ureia foi testada em 3900. De todos os pacientes que foram analisados, 209 (2,66%) apresentaram sensibilização ao formaldeído e seus liberadores. Foi visto que o formaldeído foi o conservante mais alergênico, seguido pela imidazolidinil ureia, que apresentou resultados positivos em 41 dos 3900 pacientes testados, sendo este, um dos liberadores de formaldeído mais utilizados. A exposição aos liberadores de formaldeído ocorre principalmente através do uso de produtos cosméticos, portanto, pacientes que são sensibilizados, têm uma maior probabilidade de sofrer reações alérgicas, principalmente na face e pernas. Porém, entende-se que nem todos os pacientes que sofreram reações alérgicas aos liberadores de formaldeído tiveram resultados positivos também para o próprio formaldeído, o que significa que esses liberadores possuem compostos em sua estrutura que podem estar relacionados com o processo de alergenidade (LATORRE *et al.*, 2011).

7.6 DMDM-Hidantoína

A DMDM-Hidantoína é um conservante utilizado principalmente em produtos cosméticos, em uma concentração máxima permitida de 0,6%. Trata-se de um representante da classe de compostos conhecidos como Hidantoínas, que são compostos heterocíclicos, derivados de imidazóis, contendo subunidades semelhantes a ureia. Assim como a Imidazolidinil ureia por exemplo, esse conservante também é um liberador de formaldeído (KIRECHE, ARNAU, LEPOITTEVIN, 2010).

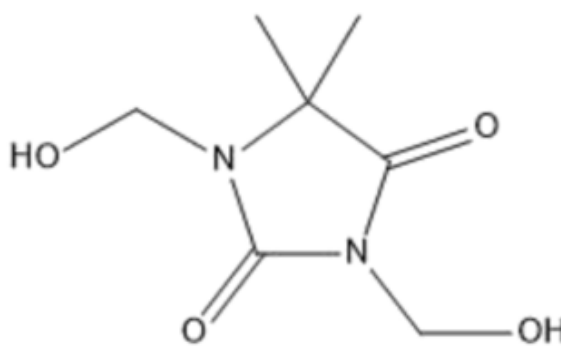
Comercialmente conhecida como Glydant, é considerada um biocida de amplo espectro que foi introduzido em 1978. Após sua introdução, a hidantoína DMDM se tornou amplamente utilizada e é encontrada em uma variedade de cosméticos, hidratantes, protetores solares, medicamentos tópicos e outros produtos para cuidados pessoais. É frequentemente utilizado em produtos com enxágue, como xampus, sabonetes líquidos e sabonetes líquidos para mãos, devido à sua solubilidade em água. A hidantoína DMDM também é usada em herbicidas, óleos de corte, tintas, adesivos, papel para cópia e tintas (MAIER, LAMPEL, BHUTANI, JACOB, 2009).

A hidantoína DMDM (Figura 9) é produzida pela reação de formaldeído com DM hidantoína (5,5-dimetil-hidantoína). A composição da hidantoína de DMDM como determinada por cromatografia gasosa compreende: 94-98% de hidantoína de DMDM, 2,5-3% de hidantoína de MDM (monometiloldimetil-hidantoína), outros produtos de dimetil-hidantoína-formaldeído compreendem o equilíbrio. Um mole de hidantoína DMDM pode liberar um total de 2 mol de formaldeído. As concentrações de formaldeído livre presentes nesse composto dependem do pH; em ambiente alcalino uma maior concentração de formaldeído é liberada. Diz-se que a hidantoína DMDM contém 0,5-2% de formaldeído livre e as concentrações nos cosméticos variam entre 0,1% e 0,6% (GROOT *et al.*, 2010).

O uso desse conservante em produtos cosméticos está crescendo. Na década de 90, a hidantoína estava presente em 5% de aproximadamente 20 mil fórmulas cosméticas registradas no banco de dados de cosméticos voluntários da

FDA. Já nos anos 2000, a mesma ficou em segundo lugar entre os liberadores de formaldeído mais utilizados (HOREV *et al.*, 2014).

Figura 9 – Estrutura química da Hidantoína.



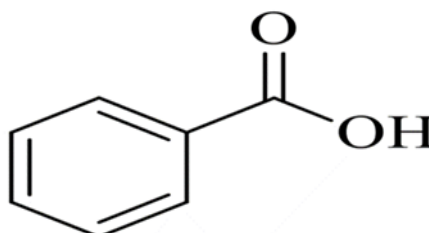
Fonte: NGUYEN, YIANNIAS (2019).

Nos níveis de uso recomendados, esse conservante é ativo contra fungos, leveduras, bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (GROOT *et al.*, 2010).

7.7 Ácido Benzoico

O ácido benzoico (Figura 10) é considerado o ácido carboxílico mais simples, e se apresenta como um sólido incolor e cristalino. Essa substância pode ser encontrada na natureza na forma pura ou combinada com outras substâncias. Sua importância no mercado ganhou destaque no final do século XIX, quando suas propriedades como conservante foram conhecidas (OLIVEIRA; REIS, 2017).

Figura 10 – Estrutura química do ácido benzoico.



Fonte: BECKER *et al* (2012).

Esta substância e os seus derivados são amplamente utilizados como conservantes antibacterianos e antifúngicos em alimentos, cosméticos, produtos de higiene, medicamentos. A forma não dissociada do ácido benzoico é ainda mais eficaz como agente antimicrobiano, mas os seus sais, principalmente o benzoato de sódio, são preferencialmente utilizados, devido à sua maior solubilidade (OLMO, CALZADA, NUÑES, 2017).

A produção de derivados do ácido benzoico é muito importante para sua resistência à infecções por fungos. Alguns estudos têm reportado que os mecanismos de inibição do crescimento fúngico por tais compostos envolve o rompimento da membrana celular, inibição de reações metabólicas que são essenciais para a membrana, interrupção de processos de transportes e sinalização celular, alterações do pH intracelular e acúmulo de substâncias tóxicas no interior das células fúngicas (OLMO; CALZADA; NUÑES, 2017).

Estudos relatam que a sua atividade antimicrobiana é eficaz contra leveduras e fungos (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Saccharomyces*, *Pichia*) e contra bactérias pertencentes a algumas espécies, como: *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Lactobacillus brevis* (OLMO, CALZADA, NUÑES, 2017).

Apesar de sua utilização nos produtos cosméticos, o ácido benzoico pode ser tóxico para seres humanos e animais, além de ser um contaminante de risco para o ambiente. Alguns estudos relatam riscos de erupções cutâneas, asma, inflamação de membranas mucosas do nariz. Os sintomas podem aparecer logo após a exposição e desaparecem em algumas horas (OLIVEIRA, REIS, 2017).

O ácido benzóico, seus sais e parabenos estão incluídos na lista GRAS tipo 1 (Generally Recognized As Safe) de substâncias da FDA, que relatou ausência de evidências que demonstre, ou sugira motivos razoáveis para suspeitar, um risco para o público quando usados em concentrações ideais e podem ser utilizados como agentes antimicrobianos ou conservantes e agentes aromatizantes (JONHSON *et al.*, 2017).

Dessa forma, o ácido benzoico e seus sais, além da sua utilização como conservantes na indústria alimentícia, são também encontrados em uma grande

quantidade de produtos cosméticos, sendo sua presença importante na prevenção da contaminação microbiana (GALEMBECK, 2009).

Esse conservante pode ser encontrado em uma variedade de produtos, como: antitranspirantes, protetores solares, cosméticos de uso hospitalar sabonetes líquidos, géis de desinfecção, loções antiacne, e todos os cosméticos de base aquosa (loções de limpeza, hidratantes, enxaguatórios bucais, dentre outros (VIEGAS; CORREIA, 2014).

8 RESULTADOS E DISCUSSÃO

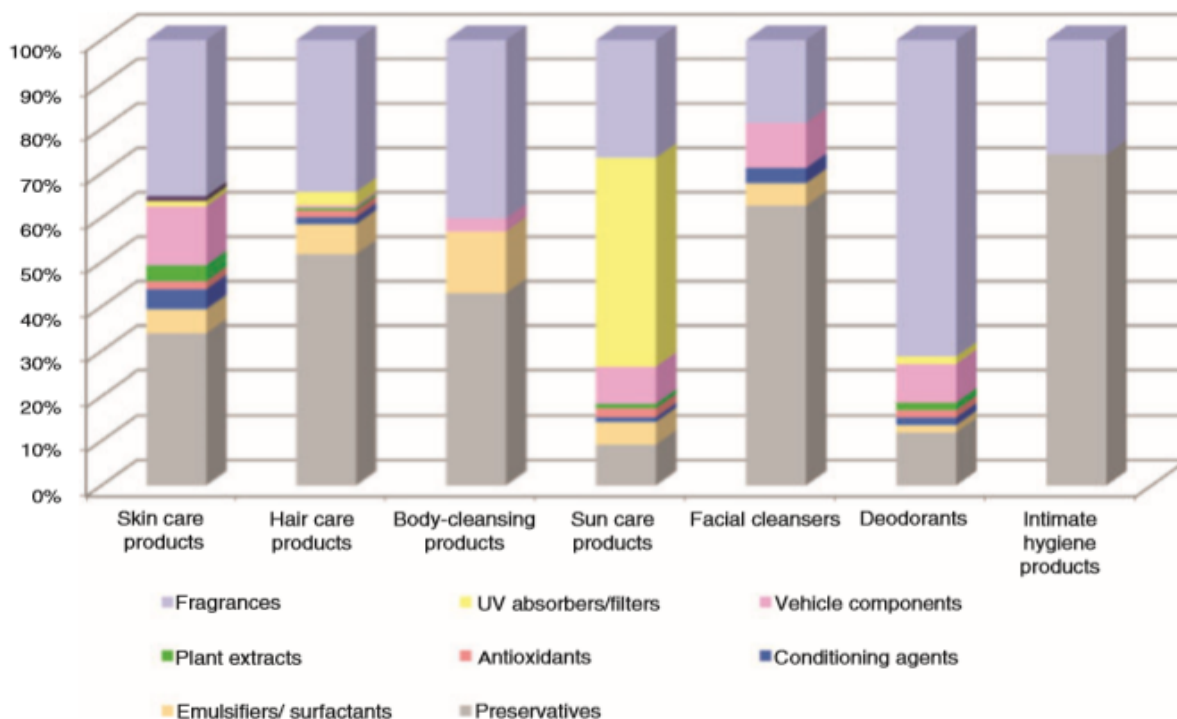
O conservante considerado ideal para cosméticos precisa ser inodoro, incolor, solúvel em água, não tóxico, eficaz em uma ampla faixa de pH e capaz de inibir o crescimento de um amplo espectro de bactérias e fungos. Porém, nenhum conservante disponível no mercado atende à todas essas demandas. Parabenos (metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno e etilparabeno), formaldeído, liberadores de formaldeído (Imidazolidinil ureia, DMDM Hidantoína, dentre outros) e metilcloroisotiazolinona / metilisotiazolinona (MCI / MI) são alguns dos conservantes mais predominantes encontrados em produtos cosméticos nos últimos anos (LUNDOV, MOESBY, ZACHARIAE, JOHANSEN, 2009).

Fatores como irritação, resistência microbiana, ineficácia em pequenas concentrações e atividade contra um grupo específico de micróbios tornam difícil para um conservante fornecer sua atividade. As concentrações inibitórias mínimas (MICs) e as concentrações microbicidas mínimas (MMCs) devem ser levadas em consideração antes de usar um conservante (DAO *et al.*, 2017).

Os conservantes são usados em produtos cosméticos para prevenir a contaminação microbiana e, por definição, eles devem ser citotóxicos e matar bactérias; porém, vários conservantes apresentam potencial alergênico e citotoxicidade, dependendo da concentração utilizada, tipo de produto, interação com outros ingredientes, extensão da penetração e duração da exposição (CARVALHO *et al.*, 2011).

Um estudo realizado na Europa durante dez anos, fez um levantamento sobre os constituintes em cosméticos que mais provocavam alergias aos pacientes. Os produtos cosméticos avaliados foram classificados em categorias: Produtos para pele, cabelos, limpeza do corpo, higiene pessoal, filtros solares, limpeza facial, desodorantes e produtos de higiene íntima (TRAVASSOS *et al.*, 2011). O gráfico abaixo mostra os resultados alcançados:

Figura 11 – Frequências de alérgenos em categorias cosméticas.



Fonte: TRAVASSOS *et al.* (2011).

As reações alérgicas mais frequentes foram relacionadas com produtos para cuidados com a pele (34%), seguidos por produtos para cabelos (20%), produtos para limpeza do corpo (14%) e produtos para cuidados com o sol (10%), produtos de limpeza facial e desodorantes (6 %) e produtos de higiene íntima (3%). Os constituintes alérgenos mais encontrados foram: conservantes (58%), componentes de veículos (12%), emulsificantes / surfactantes, juntamente com absorvedores / filtros de ultravioleta (UV) (quase 9%), agentes condicionantes (4%), extratos de plantas (3%) e antioxidantes (2%) (TRAVASSOS *et al.*, 2011).

Dessa forma, visando a escolha do conservante ideal a ser utilizado em preparações cosméticas, é necessário investigar suas propriedades, os efeitos indesejados que cada um pode provocar, de acordo com os estudos que a literatura aborda. Com base nisso, o quadro 7 apresenta o espectro de ação de alguns conservantes e seu mecanismo de ação, bem como os efeitos que são abordados de acordo com a literatura.

Quadro 5 – Características dos principais conservantes em cosméticos encontrados na literatura.

Conservantes	Espectro de ação	Mecanismo de ação	Toxicidade	Referências
Parabenos	Boa atividade contra Gram-positivas e pouca atividade contra Gram-negativas.	Disrupção do potencial da membrana; interfere no mecanismo de transporte.	São considerados desreguladores endócrinos, possuindo propriedades estrogênicas.	(CASSAROTTI ; LUBI, 2012).
Fenoxietanol	Eficaz contra estirpes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Disrupção da membrana pela solubilização de lípidos	É raro em alergias. Possíveis efeitos na diminuição da frequência cardíaca.	(SCHMITT, 2012; JORGE, 2013; ZALH <i>et al.</i> , 2009).
Formaldeído	Apresenta atividade esporicida e bactericida baixa.	Alquilação de radicais amino, carboxil, oxidril e sulfidril de proteínas.	Distúrbios respiratórios. Carcinogênico para humanos.	(PRZYBYSZ, SCOLIN, 2009; FERREIRA, 2015; LORENZINI, 2012).
Metilcloroisotiazolinona/ Metilisotiazolinona	Extensa atividade contra fungos, Gram-positivos e Gram-negativos.	Inibição do transporte ativo e oxidação de glicose das células.	Causa dermatites alérgicas.	(JORGE, 2013; ROCHA, 2014; SIMÓN, 2017).

Imidazolidinil ureia	Mais efetivo contra bactérias.	Desnaturação de proteínas.	Libera formaldeído. Causa reações alérgicas.	(MACHADO, 2010; ROCHA, 2014).
DMDM-Hidantoína	Fungos, leveduras e bactérias.	Desnaturação de proteínas.	Liberador de formaldeído.	(GROOT <i>et al.</i> , 2010; JORGE, 2013).
Ácido benzoico	Leveduras, fungos e algumas bactérias.	Envolvido com o rompimento da membrana celular.	Riscos de erupções cutâneas, asma.	(OLMO, CALZADA, NUÑES, 2017; OLIVEIRA, REIS, 2017).

Fonte: AUTORA (2019).

Com esses dados, é possível observar que dentre os conservantes citados, todos apresentam riscos de toxicidade. Porém, é preciso avaliar qual o menos tóxico, sendo assim importante a realização de mais testes com essas substâncias, afim de verificar a partir de qual concentração pode provocar os efeitos indesejados. Os parabenos por exemplo, apesar de apresentar um espectro de ação amplo, é considerado estrogênico, porém é necessário avaliar a partir de qual concentração esse efeito pode ser provocado. Sobre o fenoxietanol, não existem muitas avaliações sobre reações alérgicas, porém alguns autores afirmam sobre possíveis efeitos na frequência cardíaca e pressão arterial. O formaldeído, apesar de ser aprovado em concentrações baixas como conservante (0,2%), é tóxico e carcinogênico para humanos. Além disso, têm-se a preocupação sobre seu uso em alisantes, embora tenha sido proibido pela Anvisa para exercer essa função.

Metilcloroisotiazolinona/Metilisotiazolinona é um conservante que apresenta grande atividade, porém, reações alérgicas como a DCA (Dermatite de contato alérgica) são relatadas por motivo da utilização dessa substância. Os liberadores de formaldeído (Imidazolidinil ureia e DMDM- Hidantoína) têm sido alvo de questionamentos sobre seu uso, além disso, existem dados que abordam sobre sua toxicidade, embora não apresentem explicações mais concretas a respeito desses efeitos, se é por motivo de liberar uma substância que é tóxica (formol) ou se apresentam compostos em sua estrutura que possam provocar essas reações. O

ácido benzoico e seus derivados (principalmente Benzoato de sódio) apresentam uma boa atividade, seja para fungos, leveduras e bactérias, porém, é necessária a realização de mais pesquisas sobre esse conservante associado a produtos cosméticos, pois a literatura ainda o aborda de maneira muito superficial para esses produtos.

9 CONCLUSÃO

O estudo comprovou que, de forma isolada ou em associação com outras substâncias, a utilização de conservantes em cosméticos continua a ser necessária para evitar a contaminação microbiana.

Existe um grande desafio para se obter um sistema conservante eficaz, sendo necessário além de avaliar as características do produto, avaliar as propriedades do próprio conservante, como: efetividade, solubilidade em água, compatibilidade com outros componentes da formulação, toxicidade, visando uma maior segurança ao usuário.

Apesar dos riscos de toxicidade dos conservantes abordados na literatura, se faz necessária a realização de mais pesquisas acerca desses efeitos, relacionando os mesmos com as concentrações utilizadas.

Frente aos riscos e benefícios do emprego de conservantes nos produtos, a dificuldade encontrada é, além de proteger a formulação da deterioração por microrganismos, deve-se proteger também os consumidores dos efeitos adversos que podem ser apresentados.

REFERÊNCIAS

1. AERTS O, GOOSSENS A, LAMBERT J, LEPOITTEVIN J. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic source. **Eur J Dermatol**. V.27(2), p.115-22, 2017.
2. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. RESOLUÇÃO RDC nº 29 de 25 de maio de 2012.
3. ARNAU, G. et al. Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series. **J Eur Acad Dermatol Venereol**. V.31, p.664-671, 2009.
4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL PERFUMARIA E COSMÉTICOS (ABIHPEC). Disponível em: <<https://www.abihpec.org.br/2016/04/setor-brasileiro-de-higiene-pessoal-perfumaria-e-cosmeticos-sofre-queda-real-de-8-em-2015/>>. Acesso em: 15 de abril de 2019.
5. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA DE HIGIENE PESSOAL, PERFUMARIA E COSMÉTICOS (ABIHPEC). Panorama do Setor. Disponível em: <http://www.abihpec.org.br/conteudo/panorama_do_setor_2010-2011-14042011.pdf>. Acesso em: 15 de abril de 2019.
6. BABAR, N. et al. Cosmetic Preservatives as Therapeutic Corneal and Scleral Tissue Cross-Linking Agents. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Vol.56, n.2, p. 1274-1282, janeiro, 2015.

7. BECKER L *et al.* Safety Assessment of Alkyl Benzoates as Used in Cosmetics. **International Journal of Toxicology**. V.31, p.342-372, novembro, 2012.
8. BILAL M, IQBAL H. An insight into toxicity and human-health-related adverse consequences of cosmeceuticals – A review. **Science of the Total Environment**. V.670, p. 555-568, março, 2019.
9. BLEDZKA D. Parabens: from environmental studies to human health. **Environmental international**. V. 67, p. 27-42, 2014.
10. BRANDÃO P, RAMOS R, RODRIGUES J. GDME-based methodology for the determination of free formaldehyde in cosmetics and hygiene products containing formaldehyde releasers. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**. V.410, p.6873–6880, julho, 2018.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 211 de 14 de julho de 2005. Ficam estabelecidas a Definição e a Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, cosméticos e Perfumes, conforme Anexos I e II desta Resolução.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação: RESOLUÇÃO – RDC Nº 4 DE 30 DE JANEIRO DE 2014. Dispõe sobre os requisitos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial da União, Brasília, 2014.
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO Nº 162 DE 2001: Estabelece a lista de substâncias de ação conservante para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes. Diário Oficial da União. Brasília, 2001.
14. CARVALHO C *et al.* In vitro induction of apoptosis, necrosis and genotoxicity by cosmetic preservatives: application of flow cytometry as a complementary analysis by NRU. **International Journal of Cosmetic Science**. V.34, p.176-182, novembro, 2011.
15. CASSAROTTI A, LUBI N. Malefícios decorrentes ao uso de produtos contendo parabenos. Revisão de Literatura, p.1-12, 2012.
16. CASTELAIN F, CASTELAIN M. Parabens: a real hazard or a scare story? **Eur J Dermatol**. v. 22, n. 6, p. 723-727, novembro, 2012.
17. CLARIANT, M. Conservante para a indústria cosmética. Functional Chemicals Division. 2010. Disponível em: <<http://www.clariant.com>>. Acesso em: 20 de maio de 2019.

18. COELHO, C. Parabenos: Convergências e divergências científicas e regulatórias. Dissertação de Mestrado em Toxicologia aplicada à Vigilância Sanitária- Universidade Estadual de Londrina, 2013.
19. CRIPPA V, TEIXEIRA L, REBELLO, L. Análise quali-quantitativa de formaldeído em amostras de produtos destinados ao alisamento capilar utilizados em salões de beleza no município de Linhares, ES – Brasil. *Infarma*. P. 22-27, janeiro, 2015.
20. CRUZ, S., ANGELIS, L. Alternativas aos testes de segurança de cosméticos em animais. PÓS EM REVISTA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO NEWTON PAIVA – EDIÇÃO 5, 2012.
21. DAO, H. *et al.* Microbial Stability of Pharmaceutical and Cosmetic Products. **AAPS PharmSciTech**, V. 19, n.1, p. 1-16, janeiro, 2017.
22. DRUMOND, F. Importância do Challenge Test. 2014. Disponível em: www.boaspraticasnet.com.br Acesso em: 20 de maio de 2019.
23. FERNANDES, J *et al.* Estudo das relações entre estrutura e atividade de parabenos: uma aula prática. **Química Nova**. V. 36, n. 6, p. 890-893, 2013.
24. FERREIRA, V. AVALIAÇÃO SEMI-QUANTITATIVA DA CONCENTRAÇÃO DE FORMALDEÍDO EM FORMULAÇÕES COSMÉTICAS DE ALISAMENTO PROGRESSIVO E SELANTES CAPILARES. Universidade de Brasília. Trabalho de conclusão de curso, Ceilândia, 2015.
25. GALEMBECK, F., CSORDAS, Y. Cosméticos: a química da beleza. 2009. Disponível em: http://web.ccead.pucrio.br/condigital/mvsl/Sala%20de%20Leitura/conteudos/SL_cosmeticos.pdf. Acesso em: 25 de maio de 2019.
26. GAVÍN J., VILAS G., REDONDO V., TORIBO J. Allergic contact dermatitis in a girl due to several cosmetics containing diazolidinyl-urea or imidazolidinyl-urea. **Contact Dermatitis**. V.63, p.49-50, 2010.
27. GILMORE R, SHAN G, KATTA R. Allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in hair care products: report of a case. **Dermatology Online Journal**. V.23, n.8, p.1-4, agosto, 2017.
28. GRADIN, J., ANJOS, M. Controle Microbiológico na Indústria de Higiene, perfumaria e Cosméticos. **Guia de Microbiologia**. 1ª Ed., p. 68, 2015.
29. GROOT, A *et al.* Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. **Contact Dermatitis**. V.61, p.63-85, abril, 2009.

30. GROOT, A. *et al.* Formaldehyde-releasers in cosmetics: relationship to formaldehyde contact allergy. **Contact Dermatitis**. V.62, p.2-7, 2010.
31. HAFEEZ F, MAIBACH H. An Overview of Parabens and Allergic Contact Dermatitis. **Dermatology of Department**, University of California San Francisco, San Francisco, CA, USA, 2013
32. HALLA, N *et al.* Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. **Molecules**. V.23, n.7, p.1571, julho, 2018.
33. HAMAN C, DAUCHY X, ROSIN C, MUNOZ J. Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review. **Water Research**. V. 68, p. 1-11, 2015.
34. HEEMANN, W.; GUARDA, C. Guia da profissão farmacêutica: Indústria de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Disponível em: <www.crf-pr.org.br>. Acesso em: 10 de maio de 2019.
35. HERMAN A, *et al.* Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. V.33, p.267–276, 2019.
36. HOPPE A, PAIS M. Avaliação da toxicidade de parabenos em cosméticos. **Revinter**. V. 10, n. 03, p. 49-70, outubro, 2017.
37. HOREV L. *et al.* Preservatives in cosmetics in the Israeli market conform well to the EU legislation. **European Academy of Dermatology and Venereology**. V.29, p.761-766, abril, 2014.
38. JOHNSON W *et al.* Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. **International Journal of Toxicology**. V.36, p.5-30, 2017.
39. JORGE A. Avaliação da eficácia de conservantes em preparações comerciais para higiene íntima. Dissertação de Mestrado. Universidade da Beira Interior. Covilhã, junho, 2013.
40. KAZANDJIEVA J, GERGOVSKA M, DARLENSKI R. Contact Dermatitis in a Child from Methlychloroisothiazolinone and Methylisothiazolinone in Moist Wipes. **Pediatric Dermatology**. V. 31, n. 2, p. 225–227, 2014.
41. KIMURA, K *et al.* Occurrence of preservatives and antimicrobials in Japanese rivers. **Chemosphere**. V.107 p.393-399, fev, 2014.
42. KIRCHHOF M, GANNES G. The Health Controversies of Parabens. **Department of Dermatology and Skin Science**, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada, 2013.

43. KIRECHE M., ARNAU E., LEPOITTEVIN J. Preservatives in cosmetics: reactivity of allergenic formaldehyde-releasers towards amino acids through breakdown products other than formaldehyde. **Contact Dermatitis**. V.63, p. 192-202, maio, 2010.
44. LANGSRUD, S *et al.* Ethylhexylglycerin Impairs Membrane Integrity and Enhances the Lethal Effect of Phenoxyethanol. **PLoS ONE**. v.11, n.10, outubro, 2016.
45. LATORRE, N. *et al.* Patch testing with formaldehyde and formaldehyde-releasers: multicenter study in Spain (2005–2009). **Contact Dermatitis**. V.65, p.286-292, maio, 2011.
46. LORENZINI, S. Efeitos adversos da exposição ao formaldeído em cabeleireiros. Programa de pós graduação em ciências pneumológicas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2012.
47. LUNDOV M, MOESBY L, ZACHARIAE C, JOHANSEN J. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. **Contact Dermatitis**. V.60, p.70-78, 2009.
48. MACAGNAN K, SARTORI M, CASTRO F. Sinais e sintomas da toxicidade do formaldeído em usuários de produtos alisantes capilares. Cadernos da Escola de Saúde, Curitiba, v.1, n.4, p.46 - 63, 2009. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/94501077/sintomas-intoxic-formol>>. Acesso em: 25 de abril de 2019.
49. MACHADO, T. L. Potencial Alérgico de Conservantes Cosméticos. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC, Santa Catarina, 2010.
50. MAIER L., LAMPEL H., BHUTANI T., JACOB S. Hand Dermatitis: A Focus on Allergic Contact Dermatitis to Biocides. **Dermatol Clinics**. V.27, p.251-264, maio, 2009.
51. MIRALLES P *et al.* Determination of free Formaldehyde in cosmetics containing formaldehyde- releasing preservatives by reversed-phase dispersive liquid-liquid microextraction and liquid chromatography with post-column derivatization. **Journal of Chromatography A**.v.1543, p.34-39, fevereiro, 2018.
52. MUNOZ G, SALAZAR C, GALVAN V. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. **Actas Dermosifiliogr**. v.105, p. 822-832, 2014.

53. NOWAKA K, WRONAA W, GORSKA M, JABLONSKAA E. Parabens and their effects on the endocrine system. **Molecular and Cellular Endocrinology**. V. 474, p. 238-251, março, 2018.
54. NGUYEN H., YANNIAS J. Contact Dermatitis to Medications and Skin Products. **Clinic Rev Allerg Immunol**. V.56, p.41-59, fevereiro, 2019.
55. OLMO A, CALZADA J, NUNEZ M. Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: Uses, exposure, and controversy. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. V.57, n.14, 3084-3103, maio, 2017.
56. OLIVEIRA P, REIS R. Métodos de Preparação Industrial de Solventes e Reagentes Químicos. **Revista virtual de química**. V.9 (6), p.2673-2687, dezembro, 2017.
57. PACHECO, A. PARABENOS NAS FORMULAÇÕES COSMÉTICAS: SIM OU NÃO? Dissertação de Mestrado - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, LISBOA, 2018.
58. PANICO, A *et al*. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**. V. 60, n.7, p. 50-57, mar, 2019.
59. PIAO C. A review of the extraction and chromatographic determination methods for the analysis of parabens. **Journal of Chromatographic B**. V.969, p. 139-148, 2014.
60. PIRES, L. Cosmetologia - história, definição, legislação e mercado, 2012. Disponível em: <http://www.ebah.com.br/content/ABAAABqd8AL/01-cosmetologiahistoria-definic-lac-mercado>. Acesso em: 12 de abril de 2019.
61. PRZYBYSZ C, SCOLIN, E. AVALIAÇÃO DO FORMALDEÍDO COMO FUNGICIDA NO LABORATÓRIO DE ANATOMIA HUMANA. **Revista F@pciência**. v.5, n. 12, p. 121 – 133, 2009.
62. ROCHA, V. PREVALÊNCIA DE ALÉRGENOS NOS PRODUTOS DERMATOLÓGICOS BRASILEIROS. Universidade Federal de Minas Gerais. Dissertação de pós graduação, Belo Horizonte, 2014.
63. ROWE, R., SHESKEY, P., QUINN, M. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6. Ed. London, UK. Pharmaceutical press Whashington, DC: American Pharmacists Association, 2009.

64. RYU, O. *et al.* Effects of Several Cosmetic Preservatives on ROS-Dependent Apoptosis of Rat Neural Progenitor Cells. **Biomolecules & Therapeutics**. V.26, n.6, p. 608-615, fevereiro, 2018.
65. SASSEVILLE D, ALFALAH M, LACRO J. “Parabenoia” Debunked, or “Who’s Afraid of Parabens? **Dermatitis**. V.26, n.6, p.254–259, dezembro, 2015.
66. SCHERRER M, ANDRADE A, ROCHA V. Contact dermatitis to methylisothiazolinone. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 90(6):912-4, set, 2014.
67. SCHMITT, P. Influência de excipientes farmacêuticos sobre a eficácia de sistemas conservantes. Dissertação de Mestrado. Universidade do Vale do Itajaí, SC, agosto, 2015.
68. SCOGNAMIGLIO, J *et al.* Fragrance material review on 2-Phenoxyethanol. **Food and chemical toxicology**. V.50, p.244-255, 2012.
69. SOBCZAK, Z. *et al.* Allergy to selected cosmetic ingredients. **Postepy Dermatol Alergol**. P.307-310, outubro, 2013.
70. SILVEIRA, J. PERFIL TOXICOLÓGICO DE CONSERVANTES DERIVADOS DE XILITOL EM COSMÉTICOS. Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.
71. SIMÓN, E. PRESENCIA DE ALÉRGENOS EN PRODUCTOS COSMÉTICOS. TRABAJO DE FIN DE GRADO. Universidad de La Laguna, 2017.
72. TAVARES A, PEDRIALI C. Relação do uso de parabenos em cosméticos e a sua ação estrogênica na indução do câncer no tecido mamário. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, São Paulo, ano III, n. 06, 2011.
73. TRAVASSOS, A *et al.* Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. **Contact Dermatitis**. v.65, p. 276-285, 2011.
74. UTER W, GEIER J, BAUER A, SCHNUCH A. Risk factors associated with methylisotiazolinone contact sensitization. **Contact Dermatitis**. v.69, p.231–238, junho, 2013.
75. VIEGAS L, CORREIA T. ADITIVOS ALIMENTARES COMUNS AOS COSMÉTICOS - IMPORTÂNCIA CLÍNICA. **Revista SPDV**. V.72, n.1, p. 63-72, janeiro, 2014.
76. VINARDELL, M. The use of non-animal alternatives in the safety evaluations of cosmetics ingredients by the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Elsevier, Barcelona, v. 71, p. 198-420, 2015.

77. YAZAR K, BOMAN A, LIDEN C. Potent skin sensitizers in oxidative hair dye products on the Swedish market. **Contact Dermatitis**. V.61, p.269–75, nov, 2009.
78. WITORSCH R, THOMAS J. Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. **Crit Rev Toxicol**. V.3, p.1-30, 2010.
79. ZAHL, I *et al*. Anaesthesia of Atlantic cod (*Gadus morhua*) - Effect of pre-anaesthetic sedation, and importance of body weight, temperature, and stress. **Aquaculture**. V. 295, p.52-59, 2009.
80. ZANON, A. Aspectos Teóricos e Práticos sobre Avaliação da Estabilidade de emulsões Manipuladas em Farmácia. Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

