

# **Parabenos em formulações cosméticas: toxicidade e novas tendências em conservantes**

Michele Cristiane Lima Morandini <sup>1\*</sup> & Maria do Carmo Santos Guedes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduando do curso de Farmácia do Centro Universitário Campo Limpo Paulista (Unifaccamp)

<sup>2</sup>Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Campo Limpo Paulista (Unifaccamp)

## RESUMO

Os conservantes são substâncias adicionadas aos cosméticos para prevenir a contaminação e a proliferação de microorganismos que podem causar doenças ao consumidor. Os conservantes são essenciais para os produtos, definindo seu tempo de prateleira, com diferentes mecanismos de ação. Entretanto, os conservantes apresentam restrições toxicológicas. O objetivo do presente trabalho foi avaliar os aspectos químicos e toxicológicos dos conservantes parabenos, formaldeído e isotiazolinonas. Para os parabenos, sua ação é dependente da estrutura química e suas eficácias são avaliadas através do teste de desafio microbiológico ou “*Challenge Test*”. Há grande preocupação em relação à toxicidade dos parabenos em decorrência da gravidade dos efeitos adversos não cutâneos à saúde pelos quais foram examinados nos últimos anos, incluindo atividade endócrina, carcinogênese, infertilidade, espermatogênese, adipogênese, impacto da exposição perinatal e efeitos cutâneos não cancerosos, psicológicos e ecológicos. Como o emprego dos parabenos se estende para inúmeros produtos, pode haver risco de uma dose cumulativa desse ativo para o usuário e ocasionar danos ao organismo. No presente trabalho foram abordadas as reações adversas causadas pelos conservantes, e apontados os substitutos para os conservantes tradicionais. Em função do potencial tóxico apresentado pelos parabenos, são necessários mais estudos abordando os tradicionais e novos conservantes para garantir a saúde do consumidor.

**Palavras-chave:** Cosméticos, Conservantes, Parabenos, Toxicidade.

## ABSTRACT

Preservatives are substances added to cosmetics to prevent contamination and proliferation of microorganisms that can cause diseases to the consumer. Preservatives are essential for products, defining their shelf time, with different mechanisms of action. However, preservatives have toxicological restrictions. The objective of this work was to evaluate the chemical and toxicological aspects of paraben preservatives, formaldehyde and isothiazolinones. For paraben, their action is dependent on the chemical structure and its efficacies are evaluated through the microbiological challenge test or "Challenge Test". There is great concern regarding the toxicity of paraben due to the severity of non-cutaneous adverse health effects for which they have been examined in recent years, including endocrine activity, carcinogenesis, infertility, spermatogenesis, adipogenesis, impact of perinatal exposure and non-cancerous cutaneous effects, psychological and ecological. As the use of parabens extends to countless products, there may be a risk of a cumulative dose of this asset for the user and cause damage to the organism. In the present work, were addressed adverse reactions caused by preservatives and possible substitutes for traditional preservatives. Due to the toxic potential presented by parabens, further studies are needed addressing traditional and new preservatives to ensure consumer health.

**Keywords:** Cosmetics, Preservatives, Parabens, Toxicity.

## 1 INTRODUÇÃO

O mercado global de cosméticos é um dos maiores e exige contínuo controle para monitorizar ingredientes tóxicos e controle microbiológico. Os cosméticos, como qualquer outro produto que contenha água e compostos orgânicos/inorgânicos, requer preservação contra a contaminação microbiana para assim garantir a segurança do consumidor e aumentar a vida útil do produto. Portanto, o uso de conservantes é a estratégia mais comum para garantir um produto livre de microorganismos. Por ser uma substância química é preciso considerar alguns aspectos para seu uso, como a utilização de conservantes permitidos pela legislação vigente e a compatibilidade com a formulação (Halla *et al.*, 2018).

Atualmente, o uso diário de cosméticos por homens e mulheres chega a 06 e 12 produtos contendo até 85 e 168 ingredientes, respectivamente. O uso diário e por um longo período torna necessária a segurança desses produtos, pois a exposição a substâncias na formulação cosmética pode causar reações adversas ao usuário (Hoppe & Pais, 2017).

As preocupações toxicológicas mais recentes em relação aos parabenos são grandes, decorrentes da gravidade dos efeitos adversos não cutâneos à saúde pelos quais foram examinados nos últimos anos. Estes efeitos incluem atividade endócrina, carcinogênese, infertilidade, espermatogênese, adipogênese, impacto da exposição perinatal e efeitos cutâneos não cancerosos, psicológicos e ecológicos. Essas questões têm sido repetidamente abordadas pela indústria e por várias autoridades reguladoras, a maioria das quais considerou os parabenos seguros como conservantes cosméticos (Fransway *et al.*, 2019).

O objetivo deste artigo é avaliar os conservantes mais utilizados pelas indústrias cosméticas, em especial os parabenos, sob o ponto de vista químico e toxicológico, e discutir seus possíveis riscos para a saúde pública. Sendo assim, este presente trabalho pode contribuir para que o profissional farmacêutico na produção de um cosmético utilize conservantes com menor risco toxicológico e, contribuir para melhor assistência farmacêutica ao orientar o paciente sobre possíveis reações adversas quanto ao uso de cosméticos contendo conservantes do tipo parabenos.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo consiste em uma pesquisa descritiva exploratória, realizada através de um levantamento bibliográfico, com abordagem qualitativa e quantitativa, obtidos por meio de livros, artigos e teses, publicados entre os anos de 2007 e 2020 em bases de periódicos científicos nacionais e internacionais, como a Scielo e Pubmed, utilizando os seguintes descritores: parabens, conservantes, toxicologia e cosméticos.

## **3 RESULTADOS**

### **3.1 Conservantes em cosméticos**

A preservação se apresenta como um problema complexo. As formulações cosméticas apresentam um ambiente ideal para a proliferação de microrganismos, como a presença de água e nutrientes, além de valores de temperatura e pH favoráveis.

Os microrganismos mais frequentes encontrados na contaminação são fungos, bolores e bactérias, dentre eles tem-se as *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Enterobacter gergoviae* e *Serratia marcescens*. A contaminação pode ocorrer durante a fabricação, ou seja, desde a matéria-prima até o envase do produto final e/ou durante o uso pelo consumidor. Um produto contaminado pode ter sua qualidade comprometida e apresentar um risco potencial para saúde do consumidor (Halla *et al.*, 2018).

### **3.2 Tipos, Função e Mecanismos de Ação**

Os conservantes são substâncias que possuem a finalidade de prevenir /inibir a proliferação de microrganismos no produto. Além de impedir o crescimento de bactérias, fungos e leveduras que podem causar riscos à saúde, também garantem a integridade do produto (Conservantes, 2007).

A presença dos conservantes é essencial na maioria dos produtos cosméticos. Geralmente, a seleção de conservantes baseia-se em três critérios (incluindo o critério regulatório): (1) eficácia antimicrobiana muito boa; (2) não tóxico; e (3) compatível com os demais ingredientes da formulação cosmética. Atualmente, os conservantes têm sido empregados na forma de mistura, com

o objetivo de aumentar a atividade antimicrobiana, ampliando o espectro de atividade, reduzindo a resistência dos microrganismos e o risco de toxicidade (Halla *et al.*, 2018).

De modo geral, os mecanismos de ação dos conservantes são diversos, podendo ser: por alteração da permeabilidade da membrana citoplasmática e liberação dos constituintes celulares, por dissolução e ruptura citoplasmática, por oxidação dos componentes celulares, por inibição do metabolismo celular como a interferência de sistemas enzimáticos essenciais (Souza, 2017).

Muitos conservantes são empregados na formulação de cosméticos. Neste trabalho, serão objetos de estudo, especificamente, os Parabenos, a Metilisotiazolinona e o Formaldeído.

Os parabenos são os conservantes mais indicados na Farmacopéia Brasileira e os mais utilizados em produtos farmacêuticos e cosméticos, conhecidos como nipagin e nipazol. Os parabenos são eficazes em ampla faixa de pH e possuem largo espectro de atividade antimicrobiana, embora sejam mais eficientes contra bolores e leveduras (Souza, 2017; Spadoto, 2017). Quimicamente, os parabenos são ésteres derivados do ácido 4-hidroxibenzóico, e são classificados de acordo com a cadeia ligada ao grupo funcional éster, da seguinte forma: cadeia curta- metilparabeno (MeP) e etilparabeno (EtP), cadeia longa- propilparabeno (PrP), butilparabeno (BuP), isopropilparabeno (i-PrP), isobutilparabeno (i-BuP) e benzilparabeno (BzP), conforme ilustrado na Figura 1 (Spadoto, 2017).

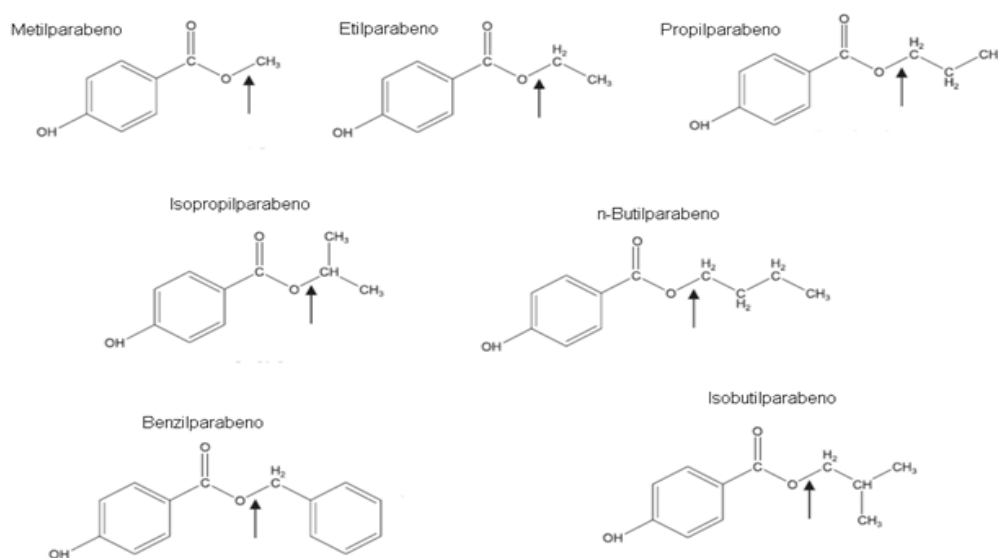


Figura 1: Estruturas químicas dos parabenos (Darbre & Harvey, 2008).

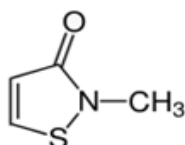
As substituições na posição *para* da cadeia de alquil com seis átomos de carbono aumentam sua atividade antibacteriana, e os *para*-substituintes lineares fornecem maior atividade do que os substituintes com cadeia ramificadas contendo o mesmo número de átomos de carbono (Halla *et al.*, 2018).

Enquanto o aumento do comprimento da cadeia alquil da molécula aumenta sua atividade antimicrobiana, diminui sua solubilidade em água, sendo um dos motivos pelos quais os parabenos são utilizados em misturas entre si ou em conjunto com outros conservantes (Spadoto, 2017).

O mecanismo de ação antimicrobiana dos parabenos é a sua ação sobre a síntese de DNA e RNA, sobre enzimas-chave como ATPases e fosfotransferases, ou ainda, no efeito inibitório no transporte de membranas e função mitocondrial (Tavares & Pedriali, 2011; Ribeiro, 2013).

O conservante Metilisotiazolinona (2-metil-4 isotiazolin-3-ona (MIT)) (Figura2), pertencente ao grupo isotiazolinonas, pode ser utilizada como conservante individualmente ou em conjunto com a Metilcloroisotiazolinona (5-cloro-2metil isotiazolin-3-ona (CMIT)) (Figura 2). A MIT utilizada individualmente é ativa contra bactérias, mas fraca contra fungos; quando associada à CMIT, possui uma excelente atividade contra todos os microorganismos. Seu mecanismo de ação está na inibição do mecanismo de transporte ativo e oxidação de glicose nas membranas das células, através da reação com os grupos sulfidril de proteínas como a ATPase e Gliceraldeído-3-fosfato, desnaturando-as (Jorge, 2013; Conservantes, 2007).

Metilisotiazolinona



Metilcloroisotiazolinona

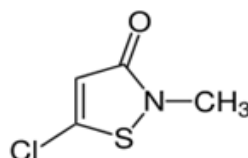


Figura 2: Estruturas da Metilisotiazolinona e Metilcloroisotiazolinona (Jorge, 2013)

O conservante formaldeído (oximetileno ou formalina - solução concentrada de formaldeído) é um conservante usado em xampus, géis de banho e sabonetes líquidos. É utilizado sozinho ou acompanhado de liberadores de formaldeído, sendo estes últimos amplamente utilizados, possuindo alta solubilidade em água, estáveis e ativos em ampla faixa de pH, sendo efetivos contra leveduras, fungos filamentosos e bactérias (Silveira, 2016).

Os doadores de formaldeído liberam lentamente formaldeído por degradação ou decomposição em condições de uso. A atividade antimicrobiana desses conservantes provavelmente resulta do formaldeído liberado pela hidrólise na presença de água (Lv *et al.*, 2015).

Os conservantes doadores de formaldeído contêm uma molécula quimicamente conectada ao formaldeído e é conformada quimicamente para liberá-lo na fase aquosa, como é amplamente conhecido. Esta família de conservantes libera gradativamente pequenas quantidades de formol, o que auxilia na manutenção da integridade do produto (não recomendado para alisamento, mas agente preservativo do sistema). Dentre estes, têm-se: DMDM Hidantoína, Imidazolidinil Uréia, Diazolidinil Uréia (DAU), Quaternário-15, Hidroximetilglicinato de Sódio (HMGS), Metenamina e solução de Formaldeído (Figura 3) (Silveira, 2016).

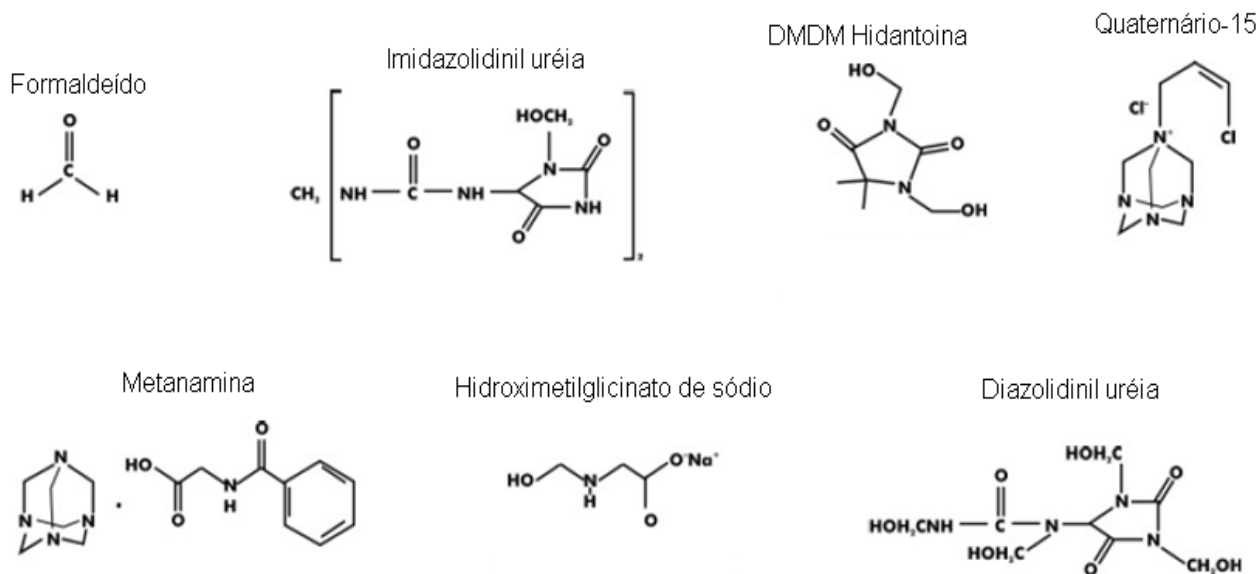


Figura 3: Estruturas do Formaldeído e de liberadores de formol (Adaptado de Oliveira, 2008).



O Formaldeído tem como mecanismo de ação a alquilação de grupos sulfidríla (-SH) e amino (-NH<sub>2</sub>), desnaturando proteínas da membrana e citoplasma, podendo também alquilar os anéis de purina para desnaturar o DNA. Os doadores de formol atuam da mesma forma, uma vez que liberam o formaldeído (Jorge, 2013).

### **3.3 Estratégias de Conservação de Cosméticos**

Um sistema ideal de preservação (intrínseco ou extrínseco) deve proteger o produto da degradação microbiana, tanto em sua embalagem fechada original até o uso, quanto em um recipiente aberto durante todo o seu uso.

A contaminação microbiana pode ocorrer durante a fabricação (contaminação primária) e/ou durante o uso do consumidor (contaminação secundária), sendo necessárias estratégias para a preservação. A indústria fornece duas etapas de preservação como estratégias: primária e secundária, discutidas a seguir (Pitt *et al.*, 2015).

#### **3.3.1 Estratégia Primária**

A estratégia de conservação primária ocorre durante e após a fabricação, e baseia-se na aplicação das Boas Práticas de Fabricação (BPF), abrangendo o tratamento de água, controle microbiano das matérias-primas, limpeza dos equipamentos de produção, higiene e sanitização dos ambientes, saúde, higiene e treinamento dos funcionários (Halla *et al.*, 2018).

#### **3.3.2 Estratégia Secundária: Preservação Física, Química e Físico-Química**

A estratégia secundária está relacionada com a conservação dos produtos cosméticos durante o armazenamento, transporte e uso, sendo elas: preservação física, química e físico-química (Halla *et al.*, 2018).

A preservação física se dá pelo uso da embalagem primária, onde a barreira física protege contra a contaminação do produto. A preservação físico química está relacionada com às características dos cosméticos, como a atividade de água, forma de emulsão e controle de pH (Halla *et al.*, 2018).

A forma mais simples de se evitar a proliferação de microrganismos é restringir a presença de água, mais especificamente, de reduzir a atividade de água ( $A_{H_2O}$ ), parâmetro que indica a disponibilidade de água em um meio. Busca-se, assim, evitar que exista água suficiente para que os microrganismos encontrem um meio apropriado para se desenvolverem. Para a redução da atividade de água são utilizadas substâncias como sais, polióis (sorbitol, glicerol etc.), hidrolisados de proteínas, aminoácidos, hidrocolóides (goma xantana, goma guar, etc.), gel de poliacrilato de glicerila, poliacrilato de sódio e cloreto de sódio (Jorge, 2013).

Emulsões de água em óleo (A/O) podem minimizar risco de contaminação microbiana se comparadas às emulsões óleo em água (O/A). Em alguns casos, a diminuição dos tamanhos das gotículas (nanoemulsão) pode aumentar a atividade antimicrobiana, porém depende da substância da substância da fase oleosa a ser utilizada (Halla *et al.*, 2018).

O pH pode afetar o crescimento de microrganismos nos cosméticos, sendo a taxa de crescimento microbiano ótima situada em pH variando de 5 a 8. Alguns microrganismos podem ser afetados metabolicamente por condições extremas de pH inferiores a 4 ou superior a 10, porém essas taxas muitas vezes não são adequadas para o tipo de cosmético (Berthele *et al.*, 2014).

A preservação química compreende o uso de conservantes químicos sintéticos ou naturais. Como conservantes sintéticos são empregadas combinações de substâncias, para garantir um amplo espectro. Os conservantes químicos naturais são os extratos vegetais e óleos essenciais, amplamente utilizadas em produtos cosméticos pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas, emolientes, corantes, umectantes, cicatrização de feridas, antimutagênicos, antienvhecimento, agentes de proteção contra danos causados por UV-B, e reduzir a descoloração da pele. Essas substâncias são utilizadas livremente, na forma microencapsulada ou nanoencapsulada. Apesar de apresentarem eficácia antimicrobiana comprovada, sua aplicação como conservante em cosméticos é desencorajada devido à instabilidade, odores fortes e aspectos lipofílicos. Embora de origem natural, não garantem um melhor perfil dermatológico e toxicológico, porém é esperado uma melhor biodegradabilidade, parâmetro importante para

avaliação dos danos dos compostos ao meio ambiente (Halla *et al.*, 2018; Silveira, 2016).

### 3.4 Teste de Eficácia Antimicrobiana de sistemas conservantes

O Teste de Eficácia Antimicrobiana é uma ferramenta utilizada para constatar os níveis de contaminação microbiana na formulação. Existem vários testes recomendados pelos laboratórios, sendo o teste de desafio microbiológico ou “*Challenge Test*” o método mais utilizado pelas agências regulamentadoras (Halla *et al.*, 2018).

O “*Challenge Test*” (teste de desafio) tem como objetivo assegurar a eficácia do sistema conservante no produto, durante sua fabricação, armazenamento e uso. Neste teste, está envolvida a inoculação de microorganismos selecionados em uma amostra do produto e, durante um determinado tempo, seu crescimento é avaliado (Ribeiro, 2013).

O Teste de desafio é descrito na Farmacopéia Brasileira, que considera que a frequência de testes irá variar de acordo com as características do produto. Para o teste são utilizadas cepas padrões de cinco microorganismos: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. A inoculação deverá ser realizada em intervalos de 7, 14 e 28 dias (Souza, 2017).

O *Staphylococcus aureus* representa coco Gram-positivos e, embora rara, sua presença em produtos cosméticos indica contaminação humana. *Pseudomona aeruginosas* é um bacilo Gram-negativo, altamente patogênico e resistente a muitos conservantes. *Escherichia coli* é um bacilo Gram-negativo, faz parte da microbiota intestinal normal, utilizado como indicador de contaminação fecal, e que desenvolve resistência a conservantes. *Candida albicans* é uma levedura, presente no muco humano, pode provocar qualquer tipo de doença, superficial, cutânea, subcutânea ou sistêmica. *Aspergillus niger* é um dos principais fungos filamentosos que causam decomposição e contaminação em produtos (Halla *et al.*, 2018; Schmitt, 2015).

A partir dos resultados dos testes, será possível observar se a concentração de conservantes na formulação proporcionará uma proteção eficaz e segura. A quantidade insuficiente pode resultar

em contaminação microbiana ou uma quantidade elevada poderá ocasionar toxicidade ou reações adversas no consumidor (Souza, 2017).

### 3.5 Legislação e Rotulagem

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através do regulamento técnico da Mercosul regulamenta a utilização de conservantes para oferecer produtos com menor risco toxicológico. A Resolução RDC nº29, de 1 junho de 2012 descreve uma lista de conservantes permitidos assim como a concentração máxima permitida, através da “Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes”. O uso e restrições do Formaldeído são regulamentados na Resolução RDC nº15, de 26 de março de 2013. A Tabela 1, adaptada da ANVISA, dispõe dos níveis aceitáveis dos parabenos e seus substitutos (Brasil, 2013; Brasil, 2012).

Tabela 1. Concentrações dos Conservantes Parabenos e seus substitutos. Adaptado de (Brasil, 2013; Brasil, 2012).

Substância	Máxima Concentração Autorizada
Parabenos	a)0,4% (expresso como ácido individual b) 0,8% (expresso como ácido) para misturas de sais ou ésteres.
Formaldeído	- Conservante: a) 0,1% (em produtos de higiene oral) b) 0,2% (nos demais produtos) - Aplicação: a) 5% em produtos para endurecer unhas
Imidazolidinil Uréia	0,6%
Quatérnio 15	0,2%
DMDM Hidantoína	0,6%
Diazolidinil Uréia	0,5%
Metenamina	0,15%
Hidroximetilglicinato de Sódio	0,5%
Metilisotiazolinona	0,01%
Metilisotiazolinona + Metilcloroisotiazolinona + Cloreto de Magnésio e Nitrato de Magnésio	0,0015% (de uma mistura na proporção 3:1 de CMIT/MIT)

A ANVISA, visando garantir a proteção e informar aos consumidores o uso de substâncias seguras nos produtos cosméticos, estabelece na Resolução de nº 07 de 2015 normas para a

rotulagem no processo de regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Os ingredientes devem ser expressos de acordo com a INCI (Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos) com a finalidade de padronizar os ingredientes na rotulagem dos produtos cosméticos (Brasil, 2015).

Para alguns produtos específicos, a ANVISA obriga a algumas advertências e condições de uso nos rótulos. Por exemplo, os produtos contendo formaldeído cuja concentração no produto final for maior que 0,05 % deve conter a advertência “contém formaldeído”, e nos produtos de endurecer unhas, além de conter esta advertência também deve conter condições de uso, como proteger as cutículas com óleos (Brasil, 2013).

### **3.6 Toxicologia**

Em termos toxicológicos, as vias dérmica e respiratória são as portas de entrada mais frequentes das intoxicações pelos cosméticos. A avaliação destas intoxicações é baseada no tempo que os efeitos se manifestam e a gravidade desses efeitos. Os efeitos da toxicidade podem causar sensibilizações cutânea, efeitos carcinogênicos, teratogênicos e mutagênicos (Macagnan, Sartori & Castro, 2010).

Os estudos toxicológicos envolvem a avaliação da toxicidade aguda e da toxicidade crônica. Na aguda, avaliam-se os efeitos adversos em animais produzidas após um curto período de tempo, resultante da administração de uma única ou várias doses de uma substância, por qualquer via, em um período de 24 horas. É a maneira mais comum de avaliar o grau de toxicidade de uma substância, sendo expressa como dose letal mediana 50 (DL50), ou seja, a dose necessária para provocar a morte de 50% dos animais de uma população. Já na subcrônica, avaliada a médio prazo, o animal é exposto ao agente tóxico por períodos de dias ou semanas, até o início dos sintomas. A toxicidade crônica é realizada para determinar o efeito tóxico após exposição prolongada a doses cumulativas (Oga, Camargo & Batistuzzo, 2008).

Os parabenos têm sido avaliados por sua ação estrogênica. Estudo realizado em 2008 mostrou resultados dos testes *in vitro* e *in vivo* da avaliação da atividade estrogênica desses

conservantes. Dos 25 ensaios *in vitro* de ligação ao receptor estrogênico apenas 1 mostrou resultado negativo, nos ensaios *in vivo* dos 30 ensaios, 7 resultados deram negativo ou seja, esta substância pode ser um agonista para o receptor estrogênico e/ou influenciar a expressão do qual o estrogênio é responsável, incluindo receptor estrogênico e o receptor de progesterona (Hoppe & Pais, 2017).

A atividade estrogênica gera disfunções no comportamento hormonal, aumentando a incidência no desenvolvimento de câncer de mama e a infertilidade masculina. Há ainda a hipótese de que os cosméticos utilizados nas axilas contendo os conservantes parabenos, podem levar a incidência de câncer de mama, pois além de ter ação estrogênica, os parabenos de cadeia longa são lipofílicos, podendo ser absorvidos na pele e acumular-se nos tecidos e gorduras (Monteiro, 2017). Experimentos realizados com roedores a exposições de BuP e PrP, mostraram que estes compostos afetaram adversamente a produção de testosterona e a função reprodutiva masculina (Spadoto, 2017).

Outros efeitos tóxicos relatados pela utilização dos parabenos são as reações alérgicas, podendo aparecer tanto no local da aplicação como em outras partes do corpo, através de eritemas, edemas e secreções (Hoppe & Pais, 2017).

A rejeição pela população de produtos com parabenos levou as indústrias farmacêuticas e cosméticas a substituírem estes conservantes por novos compostos em suas formulações, como os liberadores de formaldeído e as isotiazolinonas.

Em relação à toxicidade das isotiazolinonas, há vários relatos associando esses compostos à dermatite grave e ao comprometimento das funções pulmonares (Silva *et al.*, 2020). Uma série de relatos comprovou haver ligação entre dermatite de contato alérgica derivada da exposição à isotiazolinonas à ativação de mediadores inflamatórios em células da pele. Por outro lado, os primeiros estudos sobre a toxicidade da inalação de isotiazolinonas aos sistemas respiratórios humanos só foram divulgados nos últimos anos. Estudo conduzido por Yang *et al.* (2019 apud Lee *et al.*, 2019) demonstrou que as células epiteliais alveolares (células MLE-12) tratadas com uma mistura de MI/MCI apresentaram altos níveis de proteínas pró-apoptóticas como BAX-Bcl-2 e

caspase-3. Além disso, no mesmo estudo, os autores observaram que o MI/MCI levou à liberação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  através da regulação da via de sinalização de proteínas ativadas por mitógeno (MAPK) (Lee *et al.*, 2019).

Mais recentemente, outro grupo demonstrou que o MI era capaz de induzir a morte celular e a ativação de respostas pró-inflamatórias em células epiteliais bronquiais (células BEAS-2B). Os autores também sinalizaram o possível efeito cancerígeno do MI após a análise do perfil genético. Recentemente, alguns trabalhos sugeriram um potencial efeito citotóxico de isotiazolinonas sobre as células do fígado humano e células neuronais (Park *et al.*, 2020).

A toxicidade do formaldeído ocorre em diferentes graus: quando da intoxicação aguda, podem ocorrer desde alergia cutânea até falta de ar; na intoxicação subaguda, além dos sintomas da intoxicação aguda, também ocorre forte anestesia e necrose na pele, enjoos, vômitos, dores na barriga, dermatite e conjuntivite; na intoxicação crônica, devido ao acúmulo de formaldeído no organismo, os sintomas podem ser edema pulmonar, bronquite, laringite, pneumonia, além de poder causar câncer nas vias respiratórias, pulmão, sangue e cabeça e ocasionar a morte (Macagnan, Sartori & Castro, 2010). Devido ao potencial carcinogênico do formaldeído, estes foram substituídos pelos liberadores de formaldeído, embora estes últimos atuem como agentes sensibilizantes e provoquem dermatite de contato alérgica (Monteiro, 2017).

### **3.6.1 Reações Adversas**

Há muitos relatos na literatura de reações adversas a cosméticos. Uma busca por artigos científicos nas bases de dados Pubmed e Scielo (entre os anos de 2010 e 2020) empregando o termo “*cosmetics safety*” mostrou a existência de 8.342 e 27.200 artigos, respectivamente. Para o termo “*preservatives safety in cosmetics*” a busca encontrou 206 e 8.750 artigos, nas bases Pubmed e Scielo, respectivamente.

Grande parte dos conservantes tem baixo peso molecular e, portanto, pode causar reações de intolerância e alergias durante o uso de cosméticos. As manifestações geralmente são cutâneas,

podendo ser identificadas clinicamente como dermatites de contato irritativa ou alérgica, e podem ser de natureza subjetiva, tais como prurido e ardência (Silveira, 2016).

A dermatite alérgica é a reação adversa mais frequente, consequência do uso prolongado e cumulativo de cosméticos, com maior prevalência em substâncias com os conservantes do grupo das isotiazolinonas. A dermatite alérgica manifesta-se como eczema crônico ou subagudo, frequentemente observado na região da face, local mais comum a alergias de cosméticos, embora as reações possam aparecer em qualquer parte do corpo (Belluco & Bianchi, 2019).

O formaldeído é um grande causador de reações indesejáveis, seja por contato direto com a pele, pelo trato gastrointestinal ou por via respiratória, causando danos irreversíveis até mesmo a morte. Liberadores de formaldeído são importantes fontes de exposição ao formaldeído e dermatite de contato alérgica. Eles são capazes de liberar formaldeído que tem a capacidade de causar reações de hipersensibilidade. Há algum tempo, o formaldeído é considerado cancerígeno para humanos e, mesmo que as concentrações desses tipos de conservantes adicionados aos cosméticos sejam muito baixas, eles ainda estão presentes em um grande número de produtos cujo uso ocorre com frequência e diariamente (Panico *et al.*, 2019).

### **3.6.2 Toxicidade dos Parabenos**

Há evidências crescentes de estudos epidemiológicos que parabenos podem estar associados ao câncer de mama, alergias, obesidade e prejudicar a fertilidade. Estudos realizados acerca da toxicidade dos parabenos mostram que esses conservantes podem se acumular intactos no tecido do corpo humano a longo prazo e em exposições a baixas doses (Leppert *et al.*, 2020).

A exposição diária média pessoal de parabenos é estimada em 76 mg, com cosméticos e produtos de cuidados pessoais contabilizando 50 mg, 25 mg de produtos farmacêuticos e 1 mg de alimentos. Os parabenos aplicados à pele são metabolizados por carboxilesterases de queratinócitos e os metabólitos conjugados são excretados na urina e bile. Os parabenos geralmente são detectados na urina, soro, leite materno e fluido seminal, mas o mais preocupante tem sido a detecção no tecido mamário de pacientes com câncer de mama (Frederiksen, Jorgensen & Andersson, 2011). A maior



concentração na mama lateral superior perto da axila correlaciona-se com a exposição ao desodorante para axilas, e o aumento da incidência de desenvolvimento de câncer de mama na área (Kirchhof & De Gannes, 2013).

Estudos com humanos e animais não mostraram que os parabenos têm alguma toxicidade aguda por várias vias de administração. Como tal, muitos dos estudos que examinam a toxicidade do parabeno têm se concentrado nos efeitos a longo prazo da exposição crônica. Em um estudo com mulheres de 25 a 39 anos, observou-se uma relação entre concentrações de parabenos na urina e parâmetros de reserva ovariana: contagem de folículo antral (CFA), hormônio anti-mulleriano, hormônio folículo-estimulante (FSH) e estradiol. Os resultados obtidos mostraram a ocorrência de altas concentrações de parabenos nas amostras de urinas, sendo o n-Propilparabeno (PrP) o que apresentou maior ocorrência em relação a outros parabenos, com altas concentrações de PrP urinário associado a um aumento de FSH, diminuição da contagem folicular antral e do nível de estradiol. Conclusivamente, há indícios de que a exposição crônica ao PrP possa contribuir potencialmente para a redução da fecundidade e prejudicar a fertilidade (Jurewicz *et al.*, 2020).

Em estudo realizado para avaliar a exposição pré natal aos parabenos (principalmente ao Butilparabeno), conclui-se que estes podem causar excesso de peso nos primeiros oito anos de vida, com uma tendência mais forte em meninas, pela desregulação neuronal da saciedade mediada pelo gene POMC Pró-opiomelanocortina (Leppert *et al.*, 2020).

### **3.6.3 Dermatites de Contato**

Aproximadamente 6% da população mundial possuem dermatites de contato relacionadas a cosméticos, causadas principalmente por conservantes ou fragrâncias. A dermatite de contato depende da dose, sendo que o excesso de conservante pode levar a um aumento na incidência de alergias.

Testes de contato (“*patch test*”) são realizados para verificação do potencial alergênico. Uma mistura de parabenos é usada para exibir a alergia de contato a parabenos em todo o mundo,

usando uma combinação de 4 ou 5 parabenos diferentes a 3% a 4% de concentração, dependendo do sistema de teste usado (Fransway *et al.*, 2019).

Os resultados obtidos em estudo conduzido com indivíduos dos EUA e da Europa, empregando o teste de contato com os conservantes mais utilizados em cosméticos, mostraram que, considerando que os parabenos são os conservantes mais usados, a alergia de contato foi extremamente rara, enquanto os conservantes formaldeídos, liberadores de formaldeído, MIT e CMIT apresentaram maior prevalência (Lundov *et al.*, 2009).

#### **3.6.4 Disruptores endócrinos**

O sistema endócrino tem um papel fundamental em várias funções biológicas e fisiológicas, e a deficiência em qualquer parte do sistema endócrino pode levar a doenças ou até mesmo à morte. Os disruptores endócrinos (DEs) são substâncias químicas exógenas que perturbam o sistema endócrino imitando ou bloqueando um hormônio natural, como o estrogênio e a testosterona. No caso da imitação do hormônio, o DE se liga ao receptor de hormônio, ativando-o inadequadamente e acionando processos normalmente realizados pelos hormônios naturais. No caso de bloqueadores hormonais, o DE se liga ao receptor hormonal, bloqueando-o, impedindo que hormônios naturais ativem seu receptor (Gore *et al.*, 2014).

Os DEs podem causar doenças endócrinas, distúrbios neurológicos e comportamentais, obesidade, disfunção metabólica e distúrbios relacionados, distúrbios reprodutivos. As perturbações do sistema endócrino são fundamentais para a maior prevalência de doenças como câncer, doenças respiratórias e cardiovasculares (Gore *et al.*, 2014).

Quanto aos cosméticos, o DE mais citado são os parabenos, os quais podem ser absorvidos pelo organismo, não serem metabolizados e serem bioacumulados. Os parabenos agem como disruptores endócrinos mimetizando os hormônios naturais como o 17  $\beta$ -estradiol, ou até mesmo exógenos, como hormônios artificiais e fitoesteróis, ligando-se ao receptor de estrogênio, estimulando os genes estrógeno-dependentes (Spadoto, 2017).

As alterações causadas por um desregulador endócrino em mulheres devido ao excesso de estrogênio incluem disfunção na diferenciação sexual, alteração no tecido ovariano, com tendência à formação de ovário policístico, aumento da incidência de câncer de mama e de colo do útero. Os parabenos podem penetrar nas células do tecido mamário, e ligar-se aos receptores do hormônio estrogênio e influenciar a expressão gênica. Nesta interação, ocorre, como resposta fisiológica, o crescimento da linhagem celular cancerígena de tecido mamário (MCF7) (Tavares & Pedriali, 2011).

A estrogenicidade dos parabenos é de 500 a 100.000 vezes menor que o estradiol; mesmo assim, questiona-se se a exposição prolongada a esses conservantes pode resultar num acúmulo do produto, e assim aumentar a resposta estrogênica (Tavares & Pedriali, 2011).

### **3.7 Novas Tendências em Conservantes para Cosméticos**

Devido ao aumento das reações adversas causadas pelos conservantes, as indústrias buscam alternativas para sua substituição. No mercado de cosméticos surgiu o conceito “livre de conservantes”. É uma tendência ao emprego de substâncias que não contém propriedades antimicrobianas, sendo formulações combinadas de ativos multifuncionais, antioxidantes e agentes quelantes, as quais podem desempenhar um papel importante na resistência microbiana (Silveira, 2016; Lundov *et al.*, 2009).

Entre os possíveis substitutos para os parabenos, encontra-se o Caprilil Glicol, este ativo possui propriedades hidratantes e, embora não seja considerado um conservante, nos últimos anos vem sendo muito utilizado em combinação com conservantes para potencializar sua ação antimicrobiana. Testes mostram sua baixa toxicidade e nenhum potencial sensibilizante (Silveira, 2016).

Outro substituto é o álcool Fenetílico, composto que ocorre naturalmente em algumas plantas, utilizado como componente de fragrância e como conservante. Possui baixa toxicidade, porém estudos em animais mostraram potencial teratogênico, sendo permitido até a 1% em produtos

finais. Outro composto com propriedades conservantes é o Etilhexilglicerina, um agente condicionante, utilizado em combinação com outros conservantes como o Fenoxietanol, possui baixo potencial de permeação dérmica (Silveira, 2016).

O benzoato de sódio, em combinação com sorbato de potássio já são utilizados como conservantes em alimentos, e agora vem sendo considerada uma alternativa aceitável em produtos cosméticos, tendo também um custo relativamente baixo, devendo ser utilizados em formulações com pH entre 3 a 5. Os ácidos orgânicos têm-se tornado um modo bastante empregado de conservação de cosméticos, sendo o ácido benzóico preferido pelos formuladores (Pacheco, 2018).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O uso de conservantes é necessário para garantir um produto livre de microorganismos, sendo parabenos, liberadores de formaldeído e as isotiazolinonas os mais utilizados, porém, os estudos mostraram o potencial tóxico desses conservantes, mesmo dentro da concentração máxima permitida pela legislação.

Diariamente, as pessoas utilizam no mínimo seis produtos cosméticos que contenham tais conservantes; sendo assim, a exposição diária e por um longo período ultrapassa este limite, podendo causar alergia e até contribuir para o desenvolvimento de um câncer, e com impacto na fertilidade.

Estudos *in vivo* e *in vitro* mostram o potencial tóxicos dessas substâncias. Existem possíveis substitutos, cujos estudos toxicológicos somados precisam ser realizados se empregados simultaneamente em diferentes formulações cosméticas para garantir a saúde do consumidor.

#### **5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Belluco PES, Giavina-Bianchi P. Dermatite de contato à metilisotiazolinona – estamos atentos a essa epidemia?.*Arq Asma Alerg. Immunol*, v. 03, n. 02, p. 139-142, 2019.

Berthele H, Sella O, Lavarde M, Mielcarek C, Pense-Lheritier AM, Pirnay S. Determination of the influence of factors (ethanol, pH and  $A_w$ ) on the preservation of cosmetics using experimental design. *Int. J. Cosmet. Sci*, v. 36, p.54–61, 2014.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 07, de 11 de fevereiro de 2015.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 15, de 26 de março de 2013.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 29, de 01 de junho de 2012.

Conservantes. *Revista Cosméticos e Perfumes*, n. 44, p. 28-52, 2007. Disponível em: [http://insumos.com.br/cosmeticos\\_e\\_perfumes/artigos/conservantes nº2044.pdf](http://insumos.com.br/cosmeticos_e_perfumes/artigos/conservantes_nº2044.pdf). Acesso em 24 abril de 2020.

Darbre, P D ; Harvey, PW. Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol*. V. 28(5), p.561-578, 2008.

Fransway, Anthony F, Fransway, Paulina J, Belsito, Donald V. Paraben Toxicology. *Dermatitis*. v. 30, n.1, p.32-45, 2019.

Frederiksen H, Jorgensen N, Andersson AM. Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Expo Sci Environ Epidemiol.*, v.21, n.3, p. 262-271, 2011.

Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introdução aos disruptores endócrinos (des) um guia para governos e organizações de interesse público. *Endocr Rev*, p. 01-76, 2014.

Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, Rodrigues AE, Ferreira ICFR, Barreiro MF. Cosmetics Preservation: A Review on Present Strategies. *Molecules*, 23(7), 1571. p. 1-41, 2018.

Hoppe AC, Pais MCN. Avaliação da toxicidade de parabenos em cosméticos. *Revinter*, v. 10, n. 03, p. 49-70, 2017.

Jorge AIDST. *Avaliação da eficácia de conservantes em preparações comerciais para higiene íntima*. 2013. 125p. Monografia (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade da Beira Interior Ciências da Saúde. Covilhã, Portugal.

Jurewicz J, Radwan M, Wielgomas B, Karwacka A, Klimowska A, Kałużny P Radwan P, Hanke W. Parameters of ovarian reserve in relation to urinary concentrations of parabens. *Environmental Health*, p. 01-08, 2020.

Kirchoff MG, De Gannes GC. The Health Controversies of Parabens. *Skin therapy letter*, v. 18(2), p.5-7, 2013

Lee J, Lee H, Jang S, Hong SH, Kim WJ, Ryu SM, Park SM., Lee KH, Cho SJ., Yang SR. CMIT/MIT induce apoptosis and inflammation in alveolar epithelial cells through p38/JNK/ERK1/2 signalling pathway. *Mol. Cell Toxicol.* V.15, p.41–48, 2019.

Leppert B , Strunz S , Seiwert B , Schlittenbauer L , Pfeiffer C , Röder S, Bauer M, Borte M, Stangl GL, Schöneberg T, Schulz A, Karkossa I, Rolle-Kampczyk UE, Thürmann L, Bergen MV, Escher BL, Junge KM, Reemtsma T, Lehmann I, Polte T. Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development. *Nature Communications.* p.01-12, 2020.

Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*, p. 70-78, 2009.

Lv C, Hou J, XieW, Cheng H. Investigation on formaldehyde release from preservatives in cosmetics. *Int. J. Cosmet. Sci.* v.37, p. 474–478, 2015.

Macagnan KK, Sartori MRK, De Castro FG. Sinais e sintomas da toxicidade do formaldeído em usuários de produtos alisantes capilares. *Cadernos da Escola de Saúde*, v. 01, n. 04, p. 46-63, 2010.

Monteiro BES. *Toxicidade dos produtos cosméticos.* 2017. Porto. 72p. Monografia (Mestrados em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa. Porto.

Oga, S, Camargo MMDA, Batistuzzo JADO. Fundamentos de Toxicologia. 3ª. ed., São Paulo: Atheneu, 2008. 79p.

Oliveira CLP. *Preservantes no segmento de cosméticos: tendências e oportunidades de negócios.* Dissertação (Mestrado). 2008, 157f., Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, Rio de Janeiro, RJ.

Pacheco ARB. *Parabenos nas formulações cosméticas: sim ou não?.* 2018. Lisboa. 44p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias pela Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde. Lisboa, Portugal.

Panico A, Serio F, Bagordo F, Grassi T, Idolo A. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. *J Prev Med Hyg.*, v. 60, n.1, p.E50–E57, 2019.

Park, EJ, Seong, E. Methylisothiazolinone induces apoptotic cell death via matrix metalloproteinaseactivation in human bronchial epithelial cells. *Toxicol. Vitro*, 62, 104661 (9) 2020. *Isothiazolinone Biocides: Chemistry, Biological, and Toxicity Profiles.* Available from: [https://www.researchgate.net/publication/339534838\\_Isothiazolinone\\_Biocides\\_Chemistry\\_Biological\\_and\\_Toxicity\\_Profiles](https://www.researchgate.net/publication/339534838_Isothiazolinone_Biocides_Chemistry_Biological_and_Toxicity_Profiles) [acesso em 15 out 2020].

Pitt TL, McClure J, Parker MD, Amezcua A, McClure PJ. Bacillus cereus in personal care products: Risk to consumers. *Int. J. Cosmet. Sci.*, v.37, p.165–174, 2015.

Ribeiro BCDM. *Otimização de sistemas conservantes em bases cosméticas emulsionadas.* 2013. Curitiba. 57p. Monografia (Graduação de Biomedicina), Universidade Federal do Paraná. Curitiba.

Schmitt PDO. *Influência de excipientes farmacêuticos sobre a eficácia dos sistemas conservantes.* 2015. Itajaí. 91p. Dissertação (Mestrados em Ciências Farmacêuticas), Universidade do Vale do Itajaí. Itajaí, SC.

Silva V, Silva C, Soares P, Garrido EM, Borges F, Garrido J. Isothiazolinone Biocides: Chemistry, Biological, and Toxicity Profiles. *Molecules*. v.25(4), p.991-998, 2020.

Silveira JEPS. *Perfil toxicológico de conservantes derivados de xilitol em cosméticos*. 2016. Campinas. 175p. Tese (Doutorado em Farmacologia), Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP.

Souza VDSD. *Avaliação do sistema conservante frente a ação microbiológica em preparações farmacêuticas*. 2017. Rio de Janeiro. 43p. Monografia (Especialização Tecnologias Industriais Farmacêuticas), Instituto de Tecnologia em Fármacos, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Spadotto M. *Avaliação dos efeitos dos parabenos sobre organismos aquáticos e comparação de sensibilidades de espécies*. 2017. São Carlos. 112p. Tese (Pós-Graduação em Ciências da Engenharia Ambiental), Universidade de São Paulo Escola de Engenharia de São Carlos, São Carlos, SP.

Tavares AT, Pedriali CA. Relação do uso de parabenos em cosméticos e a sua ação estrogênica na indução do câncer no tecido mamário. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, v. 03, n. 06, p. 61-74, 2011.