

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**ÓLEOS VOLÁTEIS COMO INGREDIENTES NA FORMULAÇÃO DE
PRODUTOS COSMÉTICOS – ASPECTOS TÉCNICOS E SEGURANÇA
DE USO.**

Juliana Kaori Tanaka

**Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.**

**Orientadora: Profa. Dra.
Dominique CH Fischer**

São Paulo

2020

SUMÁRIO

RESUMO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	2
3 MATERIAIS E MÉTODOS	2
4 RESULTADOS	3
4.1 Pesquisa sobre o tema abordado	3
4.2 Mercado de cosméticos e emprego de ingredientes naturais.....	4
4.3 Óleos voláteis em cosméticos	8
4.3.1 Composição química dos óleos voláteis.....	8
4.3.2 Conservantes usados em cosméticos.....	9
4.3.2.1 Parabenos	9
4.3.2.2 Outros conservantes	9
4.3.3 Óleos voláteis como conservantes de produtos cosméticos.....	10
4.3.3.1 Mecanismo da ação antimicrobiana dos óleos voláteis	10
4.3.3.1.1 Mecanismo de ação antibacteriana dos constituintes dos óleos voláteis com hidroxila na estrutura química	10
4.3.3.1.2 Mecanismo de ação antibacteriana dos constituintes fenilpropanoides dos óleos voláteis.....	11
4.3.3.1.3 Mecanismo de ação antifúngica dos constituintes do óleo volátil contendo grupamentos alcoólicos na molécula	12
4.4.3 Benefícios e riscos do uso de óleos voláteis e /ou seus constituintes como ingredientes em cosméticos.....	13
4.4.3.1 Efeito do uso de potencializadores da ação conservante dos óleos voláteis	13
4.4.3.2 Fitodermatose e reações de hipersensibilidade	14
4.3.5 Legislação relacionada ao uso de óleos voláteis e outros ingredientes cosméticos	16
4.3.5.1 Legislação da Área de cosméticos	16
4.3.5.2 Legislação da Área de alimentos na aplicação de óleos voláteis como aditivos.....	17
4.3.5.3 Legislação Internacional na Área de cosméticos	18
5 DISCUSSÃO.....	19
6 CONCLUSÕES.....	25
7 BIBLIOGRAFIA	26

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATP	<i>adenosine triphosphate</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
EROs	Espécies reativas de oxigênio [“]
Eu-CoE	<i>Council of Europe</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEMA	<i>Flavor and Extract Manufacturers Association</i>
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredients</i>
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
ISO	<i>International Standards Organization</i>
JECFA	<i>FAO/ WHO Expert Committee on Food Additives</i>
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Artigos publicados entre os anos de 2000 - 2020 de óleos voláteis em cosméticos.....**
- Figura 2 - Artigos publicados entre os anos de 2000 - 2020 de óleos voláteis como conservantes em cosméticos**
- Figura 3 - Cota de Mercado Global de óleos voláteis, 2019 (GRAND VIEW RESEARCH, 2020)**
- Figura 4 - Relação da quantidade de patentes de óleos voláteis em cosméticos ao ano, por empresa (WIPO, 2020).....**
- Figura 5 - Acompanhamento da evolução do número de patentes de óleos voláteis em cosméticos ao ano, por país (WIPO, 2020).**
- Figura 6 - Estrutura molecular do ácido p-hidroxibenzoico**
- Figura 7- Estruturas moleculares do carvacrol, timol e mentol**
- Figura 8 - Estrutura molecular do eugenol**
- Figura 9 - Estrutura molecular do 4-terpineol.....**

RESUMO

TANAKA, J. K. Óleos voláteis como ingredientes na formulação de produtos cosméticos – Aspectos técnicos e segurança de uso. 2020. 30 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Ingredientes cosméticos, óleos voláteis, conservantes, segurança de uso.

Introdução e Justificativa: Considerando o crescente uso de cosméticos, a busca de insumos cada vez mais seguros para a saúde de seus usuários é cada vez mais crescente. A tendência atual do retorno ao “natural” tem sido um grande apelo ao consumo de produtos. E no setor cosmético, não é diferente. Nos últimos tempos, os óleos voláteis têm sido empregados com a finalidade conservante, o que motivou o presente estudo. **Objetivos:** Os objetivos deste trabalho foram: a compilação de dados científicos referentes ao emprego de óleos voláteis nas formulações cosméticas, com ênfase na finalidade conservante, incluindo os aspectos técnicos, de segurança e regulatórios envolvidos e os aspectos da segurança da adição, nestes produtos, visando ampliar o conhecimento do tema e permitir posicionamento sobre o assunto. **Materiais e Métodos:** Foi efetuada revisão bibliográfica nas principais bases científicas de dados, bem como livros e sítios referentes a estatísticas, Legislação pertinente, entre outros. Foram selecionados artigos publicados, no período de 2000 a junho de 2020, redigidos em inglês e português, abordando temas diretamente relacionados aos aspectos abrangidos pelo trabalho. **Resultados:** A análise mostrou que houve um aumento do número de artigos publicados em relação ao uso de óleos voláteis em cosméticos e seu uso como conservantes. A estrutura química principal responsável pelo efeito da ação conservante foi o grupamento -OH dos compostos, que causa uma desestruturação na membrana e resulta em morte bacteriana e fúngica. O uso de óleos voláteis em cosméticos se mostrou potencial alergênico, principalmente quando adicionado em altas concentrações. A legislação do Brasil em relação a aplicação de óleos voláteis na área de alimentos limita-se ao seu uso como aromatizantes e não reconhece como ação conservante, enquanto para cosméticos, o seu uso pode ser como aromatizantes e conservantes. **Discussão** Houve um aumento das pesquisas e do uso de óleos voláteis aplicado em cosméticos, sendo confirmado pela quantidade de patentes relacionadas ao assunto. O efeito conservante dos óleos voláteis mostrou-se efetivo, porém, quando adicionado em altas concentrações, pode resultar em reações de hipersensibilidade. Uma alternativa é o uso concomitante de óleos voláteis, juntamente, com os conservantes sintéticos ou com potencializadores desta ação, de forma a reduzir a concentração dos óleos na formulação e o aparecimento de alergias. A Legislação referente à aplicação dos óleos voláteis nas Áreas de alimentos e de cosméticos é divergente. Enquanto a primeira é mais rígida quanto ao seu uso e não reconhece a sua aplicação como conservante, a segunda é mais ampla e menos específica. **Conclusão:** O emprego de óleos voláteis em cosméticos não está desprovido de efeitos adversos ao consumidor é necessária uma melhoria em relação a segurança do seu emprego, principalmente, no que tange à Legislação.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a definição da ANVISA (BRASIL, 2015), os produtos cosméticos de higiene pessoal e os perfumes “são preparações constituídas de substâncias naturais ou sintéticas de uso externo aplicadas nas diversas partes do corpo humano, como: pele, sistema capilar, unhas, lábios e dentes com objetivo exclusivo, ou principal, de limpar, perfumar, alterar a aparência e/ ou corrigir odores corporais e/ou proteger ou manter em bom estado”.

Tendo em vista o expressivo aumento do uso de cosméticos, nos últimos anos, por parte da população, a segurança de uso destes produtos tem sido o foco das empresas. O apelo crescente do retorno ao “natural” tem estimulado as indústrias a incluírem espécies vegetais e seus derivados nas formulações, inclusive buscando reduzir riscos de alguns insumos sintéticos (ABURJAI et al., 2003; CARVALHO et al., 2015).

Na pesquisa realizada pela GRAND VIEW RESEARCH (2019), foi estimado que, até 2025, o mercado mundial de produtos cosméticos “naturais” deverá alcançar, cerca de vinte cinco bilhões de dólares. Tal previsão de crescimento foi embasada, no fácil acesso a estes produtos, não apenas por meio das lojas físicas, como aquelas de shoppings, perfumarias, farmácias, mercados e supermercados, mas, principalmente, por meio do mercado virtual, onde os consumidores de qualquer parte do mundo podem adquirir vasta gama de produtos importados, e não somente, aqueles vendidos, regionalmente.

Em 2018, a América do Norte foi o maior segmento do mercado de produtos cosméticos, havendo previsões de que se manterá na liderança (GRAND VIEW RESEARCH, 2019).

A ampliação do mercado e as previsões estatísticas de crescimento deste setor de produtos, demanda a crescente atenção das empresas, para com a segurança do consumidor, tendo em vista a abrangência do alcance, em última análise em termos de repercussão para a Saúde Pública.

Os óleos voláteis têm sido muito utilizados, em cosméticos, com diferentes finalidades. Nos últimos anos, passaram a ser adicionados, como conservantes destes produtos, o que despertou o interesse pelo tema e motivou o presente trabalho.

2 OBJETIVOS

O trabalho teve por metas realizar a compilação de dados científicos e a análise geral referente à aplicação de óleos voláteis em produtos cosméticos, em especial, como conservantes, averiguando os mais empregados nos diferentes produtos, sua composição, concentrações, vantagens, efeitos adversos/ tóxicos, entre outros aspectos técnicos, bem como de segurança de uso e dos regulatórios, entre outros, visando ampliar o conhecimento do tema e permitir o posicionamento sobre o assunto.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão bibliográfica foi realizada a partir de consultas às principais bases científicas de dados, tendo-se optado por aquelas em que foi encontrado maior número de artigos sobre o assunto abordado, como: Portal CAPES, *Scholar Google*®, *Scielo*® e *PubMed*®. Adicionalmente, foram consultados sites de Órgãos governamentais, nacionais e internacionais, relacionados à Saúde e às Legislações pertinentes, além de outros para demais dados estatísticos.

Na busca, pelos artigos, foram empregadas as palavras seguintes de forma isolada ou combinada: “volatile oil”, “essential oils”, “cosmetics”, “volatile oil in cosmetics”, “constituents”, “cosmetic formulation”, “cosmetic ingredients”, “preservatives” “dermatitis”, “allergy” entre outros, e suas respectivas traduções, no campo de busca avançado dos sites das base de dados.

A atualização da nomenclatura científica das espécies vegetais foi efetuada, por meio dos sites Botânicos, como “Trópicos”, “The plant list” e “Missouri Botanical Garden”.

No trabalho, foram incluídos artigos redigidos em português e inglês, publicados no período de 2000 até junho de 2020, e selecionados, após leitura prévia de seus títulos e resumos para avaliar o grau de pertinência, tendo sido,

posteriormente, organizados por subtemas, para facilitar a redação dos itens que compõem o presente estudo.

4 RESULTADOS

4.1 Pesquisa sobre o tema abordado

Foi realizada análise da revisão bibliográfica com base no número de artigos encontrados, no portal de Periódicos da CAPES, indexados pelas palavras: “essential oil in cosmetics” (**Figura 1**). Ao todo, foram encontradas mais de nove mil publicações relacionadas ao tema, entre eles, artigos, resenhas e livros. Os dados foram compilados e separados, por ano de publicação (**Figura 1**), no período de 2000 a junho de 2020.

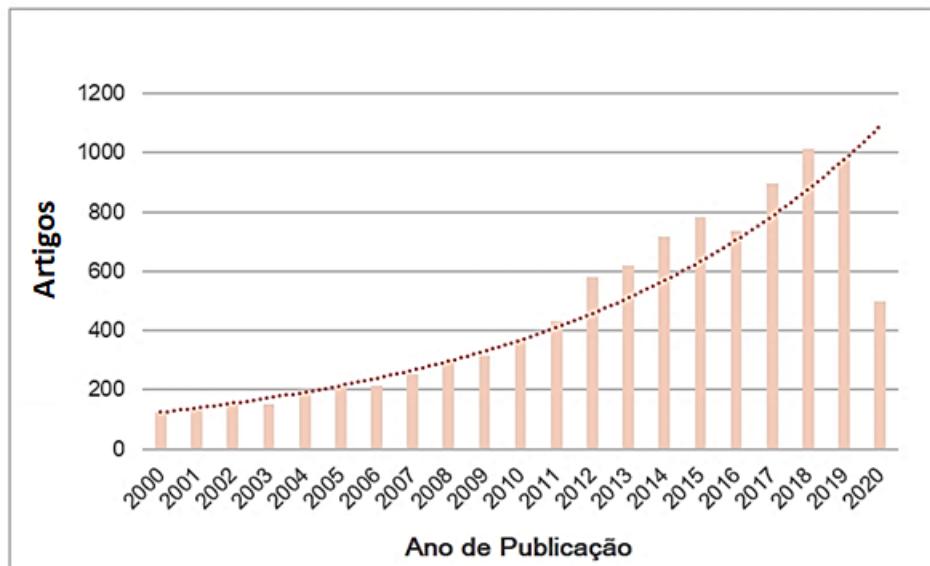


Figura 1 - Publicações entre os anos de 2000 – 2020 de óleos voláteis em cosméticos.

O mesmo foi realizado com a combinação das palavras “essential oil in cosmetics” e “preservatives”. Foram encontradas mais de oitocentas publicações, entre eles, artigos, resenhas, e durante o período de 2000 a junho de 2020 (**Figura 2**).

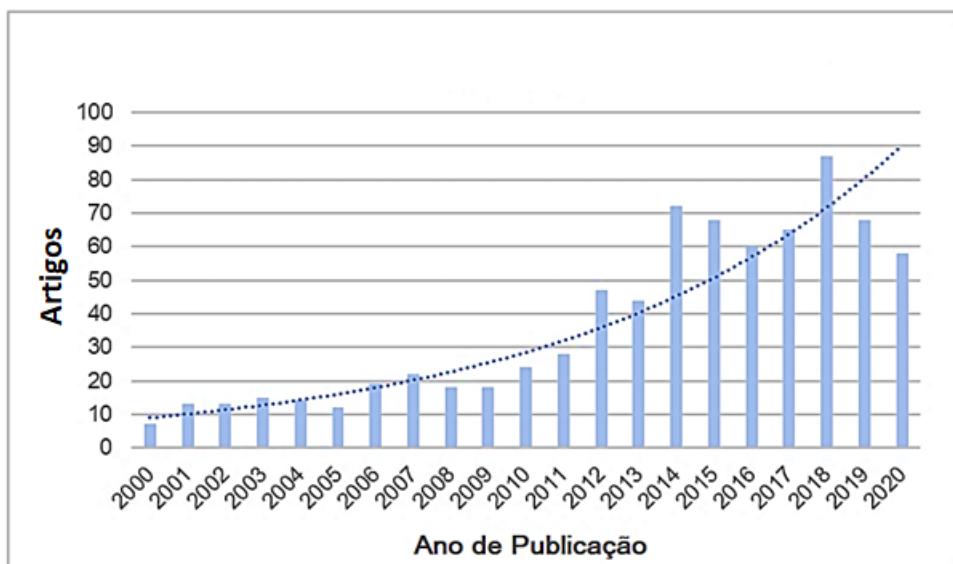


Figura 2 - Publicações entre os anos de 2000 - 2020 sobre óleos voláteis como conservantes em cosméticos

A consulta a outros sites de busca como *PubMed*®, *Google Scholar*®, *MedLine*® e *Scielo*® resultou em menor número de publicações, quando as buscas foram realizadas por meio das palavras chaves semelhantes, cerca de um décimo do total de publicações encontradas no site de periódicos da CAPES.

4.2 Mercado de Cosméticos e emprego de ingredientes naturais

A aplicação em formulações cosméticas é responsável por grande parte do emprego de óleos voláteis, no mercado. Na **Figura 3**, é possível verificar que, seu uso como ‘SPA e relaxamento’ é responsável por quase metade do mercado, ficando à frente da aplicação em alimentos e bebidas e para uso com fins farmacêuticos (GRAND VIEW RESEARCH, 2020).

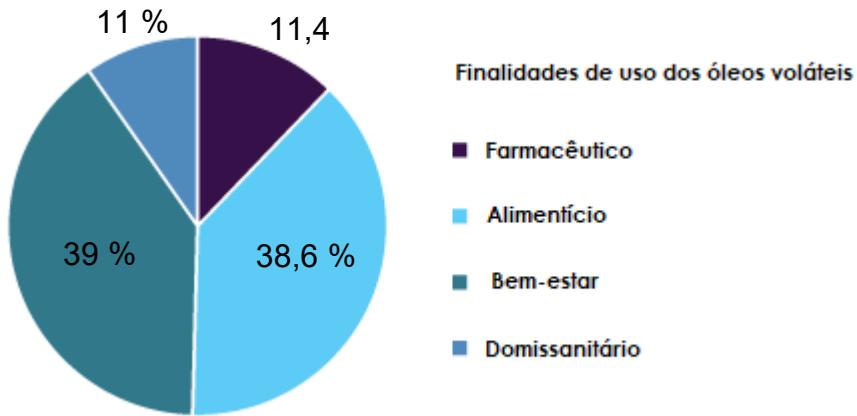


Figura 3- Gráfico de cotas do mercado global de óleos voláteis, por finalidade de uso, em 2019. (Adaptado de GRAND VIEW RESEARCH, 2020).

As **Figuras 4 e 5** mostram a relação da quantidade de patentes internacionais de aplicação de óleos voláteis em cosméticos. As patentes abrangem, desde a formulação e sua aplicação, até o método de extração dos óleos voláteis. Podemos observar que as empresas The Procter & Gamble Company e L'Oréal Paris lideram o mercado de patentes em relação ao uso de óleos voláteis em cosméticos.

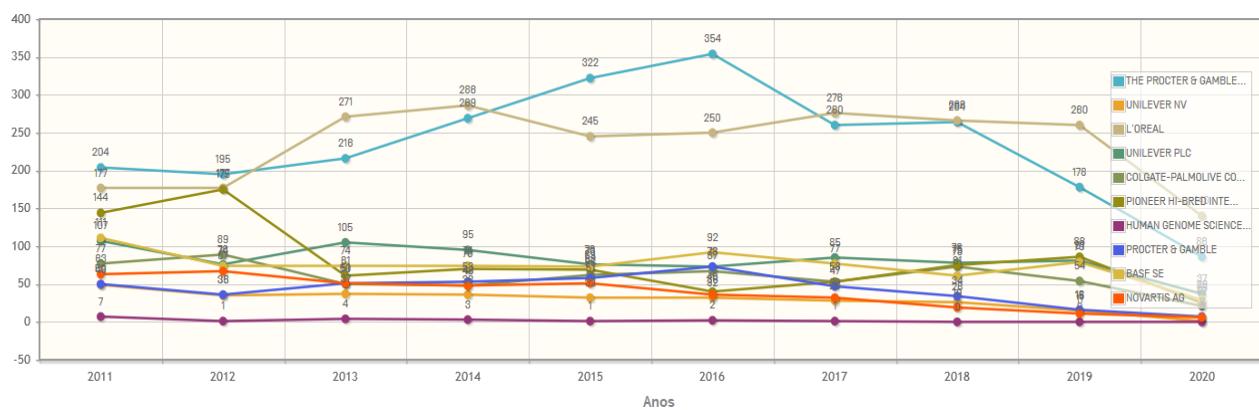


Figura 4 - Gráfico de acompanhamento da evolução do número de patentes de óleos voláteis em cosméticos, ao ano, por empresa (WIPO, 2020).

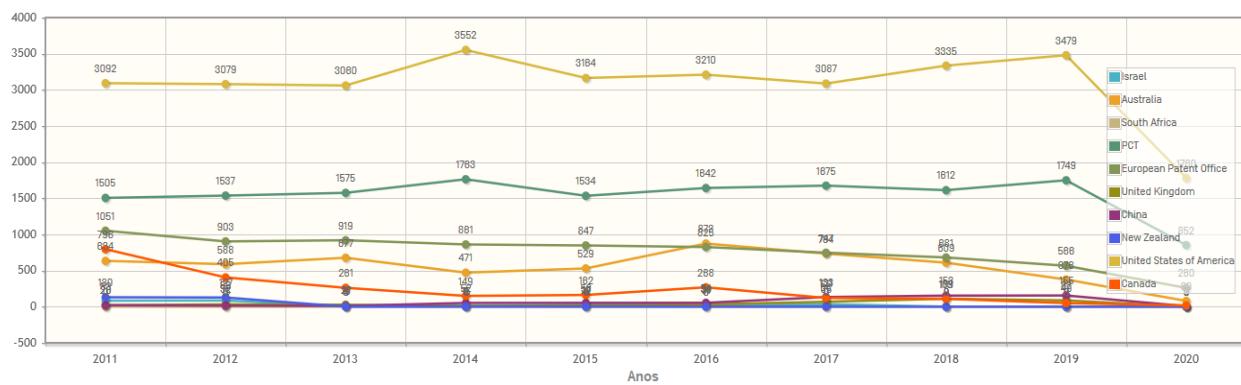


Figura 5 - Gráfico de acompanhamento da evolução do número de patentes de óleos voláteis em cosméticos, ao ano, por país (WIPO, 2020).

4.3 Óleos voláteis em cosméticos

Segundo o livro *Flavours and Fragrances* (BERGER et al., 2007), óleos voláteis são “uma mistura complexa de constituintes voláteis biossintetizados por organismos vivos, que podem ser extraídos da sua matriz água, vapor ou destilação a seco”.

Conforme o anexo da RDC N° 12, de 7 de janeiro de 2007 (BRASIL, 2007), a ANVISA define óleos voláteis como “produtos voláteis de origem vegetal obtidos por processos físicos (destilação por arraste com vapor de água, destilação à pressão reduzida ou outro método adequado). Os óleos essenciais podem se apresentar isoladamente ou misturados entre si, retificados, desterpenados ou concentrados. Entende-se por retificados, os produtos que tenham sido submetidos a um processo de destilação fracionada para concentrar determinados componentes; por concentrados, os que tenham sido parcialmente desterpenados; por desterpenados, entenda-se aqueles dos quais tenha sido retirada a quase totalidade dos terpenos.”

Os óleos voláteis são, amplamente, utilizados como aromatizantes, em cosméticos (ARFA et al., 2005), podendo ser agentes de aroma de sabonetes e desodorantes (LAFHAL et al., 2015) entre outros.

Os consumidores associam-nos, primeiramente, às fragrâncias, porém, podem ser utilizados com as mais variadas finalidades, como: agentes fixadores de aromas (BIZZO et al., 2009), no alívio da tensão ou fadiga, para revigorar o corpo, pela “sensação refrescante” que promove, como estimulantes para o crescimento de

cabelo, emolientes e conservantes naturais, em função de seus efeitos antioxidant e antimicrobiano (PUROHIT, KAPSNER, 1994).

Os óleos voláteis mais empregados, em cosméticos, provêm, geralmente, das seguintes espécies vegetais: *Rosmarinus* sp. (Alecrim), *Eucalyptus* sp. (Eucalipto), *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don (Erva-curry ou *Immortelle*) e *Lavandula* sp. (Lavanda). Pelo fato de apresentarem comprovada ação antisséptica, antimicrobiana e antifúngica, muitas empresas empregam-nos, como aromatizantes e como conservantes, na mesma formulação, podendo reduzir a concentração dos conservantes sintéticos (ORCHARD et al., 2017, HERMAN et al., 2012, GRAND VIEW RESEARCH, 2019).

Existe vasta literatura científica tratando das propriedades antimicrobianas dos óleos essenciais. Tal ação é atribuída, principalmente, aos terpenos, álcoois e à presença do anel fenólico nos constituintes. A atividade também deve-se à presença de porções lipofílicas e hidrofílicas na estrutura molecular de seus constituintes (BERGER et al.; 2007).

4.3.1 Composição química dos óleos voláteis

Os óleos voláteis, igualmente, denominados “óleos essenciais” ou “óleos etéreos”, são caracterizados pela presença de menos de dez até centenas de constituintes, com dois ou mais constituintes principais, denominados majoritários, cujas concentrações podem variar entre vinte e setenta por cento, em relação aos demais constituintes, presentes em concentrações reduzidas. Como exemplo, citam-se os principais constituintes do óleo volátil de *Origanum compactum* Benth (Orégano compacto do Marrocos): o timol (27 %) e o carvacrol (30 %). Quimicamente, a maior parte dos óleos voláteis é constituída de derivados de terpenoides ou de fenilpropanoides (DE SOUZA et al., 2011, SIMÕES et al., 2007).

Óleos voláteis são metabólitos secundários de vegetais originados, principalmente, de plantas aromáticas, com biossíntese em condições de estresse ou como mecanismo de defesa, contra agentes infecciosos. Apresentam-se, geralmente, na forma líquida, de aparência oleosa à temperatura ambiente e sua

principal característica é a volatilidade. Caracterizam-se por possuírem forte odor, e por isso, também são chamados de “essências” podendo ser encontrados em estruturas secretoras, cavidades, canais, células epidérmicas ou tricomas glandulares (DE SOUZA et al., 2011), estando presentes em flores, folhas, frutos, cascas ou rizomas, como por exemplo, em *Rosa × damascena* Mill. (Rosa), *Eucalyptus microtheca* F. Muell (Eucalipto), *Citrus sinensis* (L.) Osbeck (Laranjeira-doce), *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Canela-do-Ceilão), *Zingiber officinale* Roscoe (Gengibre), respectivamente, e, frequentemente, encontram-se associados a gomas e resinas (BERGER et al., SIMOES, 2007, 2007; BIZZO et al., 2009).

No vegetal, composição e a concentração dos óleos voláteis variam de acordo com diferentes fatores como, por exemplo: espécie vegetal, local de cultivo, condições climáticas e época de colheita (ATTI-SANTOS et al., 2004, ANGIONI et al., 2006, LUKAS et al., 2009).

4.3.2 Conservantes usados em cosméticos

A ANVISA (BRASIL, 2012) conceitua conservantes como sendo “substâncias adicionadas, como ingrediente, aos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, com a finalidade de inibir o crescimento de microrganismos durante sua fabricação e estocagem, ou para proteger os produtos da contaminação durante o uso”.

Entre os conservantes mais utilizados em cosméticos encontram-se, principalmente, aqueles das classes dos parabenos, entre outros.

4.3.2.1 Parabenos

Os parabenos são derivados de ésteres sintéticos do ácido p-hidroxibenzoílico (**Figura 6**) e pelo fato de apresentarem amplo espectro de atividade antimicrobiana (ZGOLA-GRZEŚKOWIAK et al., 2016), de serem estáveis à temperatura ambiente, e serem inodoros e insípidos são utilizados, amplamente, como conservantes sintéticos pelas indústrias de produtos cosméticos e de alimentos (KAUR, et al., 2020).

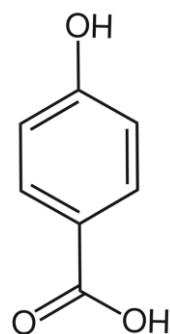


Figura 6 - Estrutura molecular do ácido p-hidroxibenzóico

Apesar das propriedades técnicas favoráveis ao seu uso, como conservantes de cosméticos, houve a comprovação de que suas moléculas são, rapidamente, absorvidas pela pele (DARBRE et al., 2004, KAUR, et al., 2020), podendo acumular-se em frações lipídicas dos tecidos biológicos, em função de sua propriedade lipofílica (SAJID, et al., 2015). Em consequência desta característica, reações alérgicas e de hipersensibilidade foram reportadas, no uso de cosméticos. Paralelamente, foram considerados agentes cancerígenos, ao ter sido constatada a presença de parabenos, em células tumorais da de mama (SAJID, et al., 2015; KAUR, et al., 2020). Por estes motivos, muitas indústrias de produtos cosméticos optaram por utilizar compostos alternativos como conservantes, como no caso dos óleos voláteis, entre outros.

4.3.2.2 Outros conservantes

Entre as outras classes químicas utilizadas, como conservantes em cosméticos, porém, com menor frequência, estão os fenoxietanois (LANGSRUD et al., 2016), as isotiazolinonas (KIM et al., 2019) e alguns ácidos orgânicos, como aquele do ácido benzílico. Estes conservantes não foram tão efetivos quanto os parabenos, em relação à atividade antimicrobiana, tendo sido ativos, frente às bactérias Gram positivas ou Gram negativas, entretanto, com baixa ação fungicida (KIM et al., 2019, LANGSRUD et al., 2016).

4.3.3 Óleos voláteis como conservantes de produtos cosméticos

Há numerosos estudos, na literatura científica, abordando a avaliação da atividade antimicrobiana dos óleos voláteis. Esta ação foi comprovada para vasta gama de microrganismos.

No caso dos cosméticos, os óleos voláteis mostraram-se efetivos contra os principais contaminantes destes produtos, como as bactérias e fungos: *Saccharomyces cerevisiae*, *Bacillus subtilis* (MANTIL et al., 2015), *Aereomonas* sp, *Acinetobacter* sp e *Aspergillus* sp (PINTO et al., 2006) além dos patógenos humanos *Staphylococcus* sp (ARFA, et al., 2005) *Escherichia coli* (MANTIL et al., 2015), *Salmonella* sp e *Candida* sp (PINTO et al., 2006).

4.3.3.1 Mecanismo da ação antimicrobiana dos óleos voláteis

Diferentes mecanismos de ação antimicrobiana foram propostos para os óleos voláteis, baseando-se, principalmente, na desestabilização da membrana celular (DORMAN et al., 2000).

4.3.3.1.1 Mecanismo de ação antibacteriana dos constituintes dos óleos voláteis com grupo hidroxila

Alguns constituintes dos óleos voláteis, contendo grupo hidroxila em sua molécula, apresentaram ação antimicrobiana (BERGER, 2007). Um destes componentes, comumente, utilizado como conservante pelas indústrias de cosméticos é o timol, juntamente, com seu isômero carvacrol, encontrado em espécies vegetais, como: o Tomilho (*Thymus vulgaris* L.) (NOSTRO et al., 2012; SCHMIDT et al., 2012) e a Hortelã do Canadá (*Mentha canadensis* L.) (ARFA et al., 2005) (**Figuras 7-1 e 7-2**).

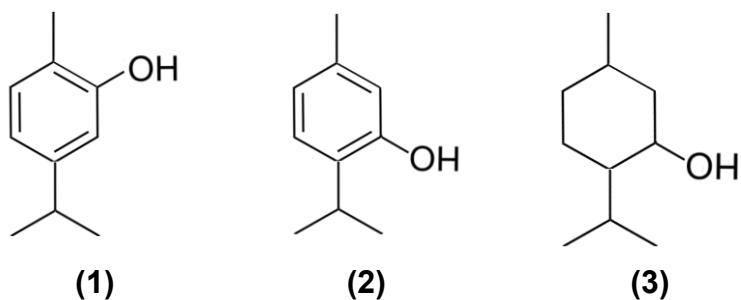


Figura 7- Estruturas moleculares do carvacrol (1), timol (2) e mentol (3)

Estudos mostraram que, o efeito conservante está relacionado ao grupo hidroxila livre (ARFA et al., 2005). O grupo fenólico do carvacrol e do timol (**Figuras 7-1 e 7-2**), presente na estrutura, possui um sistema de deslocalização de elétrons, permitindo a liberação do átomo de hidrogênio, atuando como um trocador iônico, e aumentando a permeabilidade da membrana de bactérias, como: *Bacillus cereus* e *Escherichia coli* (DI PASQUA et al., 2006; ULTEE et al., 1999; ULTEE et al., 2002; XU et al., 2008).

No caso do mentol (**Figura 7-3**), o grupo fenólico é inexistente, mas o grupo hidroxila é alcoólico e mostrou ter ação conservante inferior àquelas do carvacrol e do timol (ARFA et al., 2005).

4.3.3.1.2 Mecanismo de ação antibacteriana dos constituintes fenilpropanoides dos óleos voláteis

Nos ensaios, realizados por ARFA e colaboradores (2016) e PAPARELLA e colaboradores (2008), os óleos voláteis de Cravo-da-India (*Syzygium aromaticum* L.) e de Canela do Ceilão (*Cinnamomum zeylanicum* Blume) apresentaram diferentes mecanismos de ação bactericida frente à *Listeria monocytogenes*. O eugenol (**Figura 8**), presente no óleo de Cravo e de Canela, causou menos danos à membrana celular da bactéria, em relação aos compostos timol e carvacrol.

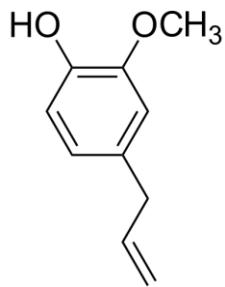


Figura 8 - Estrutura molecular do eugenol

A ação conservante do eugenol em relação àquela do timol, carvacrol e do mentol, demonstrou ser inferior. Isto se deve à presença do grupo metoxila, na posição orto, que dificulta a liberação do hidrogênio do grupo fenólico (ARFA et al., 2005).

4.3.3.1.3 Mecanismo de ação antifúngica dos constituintes de óleo volátil contendo grupamentos alcoólicos na molécula

Os óleos voláteis mostraram ser efetivos, não somente, contra bactérias, mas também, em fungos. Em estudos feitos frente a espécies de *Candida* e de *Aspergillus* sp., demonstraram alto potencial inibitório. O mecanismo de ação dá-se por lise da membrana citoplasmática causada pela interrupção da biossíntese de esteróis (PINTO et al., 2006).

PARVEEN e colaboradores (2004) analisaram a expressão dos genes de *Saccharomyces cerevisiae*, após a exposição ao 4- terpineol (**Figura 9**), terpenoide presente na “árvore do chá” ou *tea tree* (*Melaleuca alternifolia* Cheel), para estudar o mecanismo de ação antifúngica dos terpenos. O resultado mostrou ocorrer a regulação crescente da expressão dos genes pertencentes ao metabolismo, estruturação e organização de lipídeos e ácidos graxos da parede celular. O aumento da permeabilidade celular, causado pelo seu rompimento, associado à inibição do transporte mitocondrial de elétrons, leva à depleção de ATP e ao aumento da formação de espécies reativas de oxigênio (EROS). A alteração da respiração mitocondrial combinada ao acúmulo de EROS, nas células, leva à morte fúngica, por apoptose. (TIAN et al., 2012).

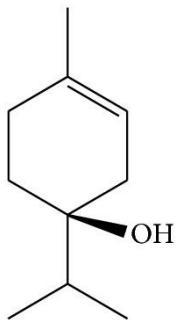


Figura 9 - Estrutura molecular do 4-terpineol

4.4.3 Benefícios e riscos do uso de óleos voláteis e /ou seus constituintes como ingredientes em cosméticos

4.4.3.1 Efeito do uso de potencializadores da ação conservante dos óleos voláteis

Os estudos mostram que para aplicar os óleos voláteis, como conservantes em cosméticos, deve-se levar em consideração sua composição e o uso na concentração adequada (MUYIMA et al., 2002; VIGAN et al., 2010). Segundo MANOU e colaboradores (1998) e MANTIL e colaboradores (2015), quando utilizados isoladamente, e, em baixas concentrações, possuem reduzida eficácia antimicrobiana.

Uma das alternativas para a diminuição da concentração dos conservantes adicionados é a utilização concomitante de potencializadores, na formulação, como, por exemplo, o agente quelante etilenodiaminatetraacético, o EDTA (MUYIMA et al., 2002).

Os agentes quelantes sensibilizam as membranas celulares bacterianas Gram negativas, aumentando sua permeabilidade e, com isto, potencializam a eficiência do conservante (MUYIMA et al., 2002).

Por outro lado, à concentração mais elevada, os óleos voláteis podem causar vários problemas técnicos à formulação como, por exemplo, a separação de fases,

problemas de viscosidade, odor indesejável, além do aparecimento de hipersensibilidades ou dermatites.

4.4.3.2 Fitodermatose e reações de hipersensibilidade

As hipersensibilidades causadas pelo uso de óleos voláteis, em cosméticos, conhecidas como fitodermatoses, podem ocorrer, por vários fatores. O contato com o óleo pode desencadear reações como coceiras e queimaduras, quando estão em altas concentrações, na formulação (RUTHERFORD et al., 2007) ou, ainda, se forem de má qualidade, em decorrência de péssimas condições de produção.

Os pacientes que apresentam algum histórico de alergias a fragrâncias, presentes nos cosméticos, devem ficar alertas ao risco adicional de desenvolverem alergia aos óleos voláteis. (THOMSON et al. 2000, DAVID et al. 2004, MOWAD et al., 2016).

As dermatites ou alergias de contato podem ser desencadeadas pela exposição a compostos químicos presentes em cosméticos, resultado da resposta a um alérgeno, após entrar em contato com a pele, sendo consideradas reações de hipersensibilidade do tipo I, dependente de IgE. O sistema imunológico reconhece estes抗ígenos e desencadeia-se a cascata imunológica, ativando os linfócitos-T CD⁴⁺. Em seguida, citocinas são liberadas, resultando nos efeitos observados em alergias como, por exemplo, coceira, vermelhidão, sensação de queimação e exantema. Estes sintomas são mais comumente observados nas mãos e no rosto, embora possam ocorrer em outras partes do corpo (MOWAD et al., 2016).

Estudos vêm sendo desenvolvidos e têm relacionado a ocorrência de alergias ao uso de óleos voláteis. Em sua grande maioria, usam adesivos para promover o contato do óleo com a pele do paciente, sendo avaliados os resultados. THOMSON e colaboradores (2000) realizaram ensaio com vinte e nove pacientes, durante dois anos, e verificaram que, as regiões do rosto, pescoço e ponta dos dedos foram as partes mais afetadas. Quase oitenta por cento das pessoas testadas apresentou reação à mistura de aromas, trinta e quatro por cento tiveram alergia ao bálsamo do Peru e todos aqueles com testes positivos para o óleo volátil, foram reativos,

igualmente, à mistura de fragrâncias. Além disto, cinquenta e nove por cento dos testados mostraram reação positiva a, pelo menos, um dos constituintes dos óleos voláteis das espécies vegetais avaliadas.

Em outro ensaio de THOMSON e colaboradores (2000), verificou-se que sessenta e sete por cento dos casos de alergias às fragrâncias foram detectados, a partir da de uma mistura-controle das fragrâncias.

Desta forma, se os pacientes não forem submetidos a testes prolongados com séries de fragrâncias, uma proporção dos casos de alergia não será detectada. A interpretação dos resultados obtidos, a partir dos ensaios com adesivos contendo as misturas, também pode ser dificultada pelas reações ocasionais, como: pele irritada ou outros sintomas de alergias.

O aparecimento de alergias ou de hipersensibilidade não está relacionado, somente, à composição dos óleos voláteis em si, mas também, a sua qualidade e ao armazenamento inadequado. Óleos essenciais, em geral, não são muito estáveis, principalmente, quando expostos a: calor, luz, umidade e metais, sofrendo acelerada auto-oxidação (CHOE et al., 2006; MISHARINA et al., 2003), foto isomerização, fotociclização, peroxidação e decomposição, levando à alteração de suas propriedades e, consequentemente, podendo originar subprodutos, causadores potenciais de sensibilidade e/ou de reações adversas, aos usuários (EUROPEAN DIRECTORATE, 2019).

No estudo de SHEINMAN (1999), advertiu que os rótulos de cosméticos contendo, em destaque, os dizeres: “livre de fragrâncias” ou “sem perfume”, na verdade, não são livres de agentes aromáticos, mas isto significa que o cosmético é inodoro ou pode conter agentes que mascaram o aroma, sendo destinado a pessoas que tenham alergia às fragrâncias.

4.3.5 Legislação relacionada ao uso de óleos voláteis e outros ingredientes cosméticos

No Brasil, o uso de óleos voláteis apresenta regulamentações distintas e específicas para cada Área, seja de Alimentos ou de Cosméticos

4.3.5.1 Legislação da Área de cosméticos

A ANVISA classifica os cosméticos em dois grupos (BRASIL, 2015): Grau 1 e Grau 2. Os produtos “Grau 1” são caracterizados por possuírem propriedades básicas e a comprovação não é inicialmente necessária, incluindo perfumes, extratos aromáticos, cremes e loção facial loção para mãos, e condicionadores de cabelo. Os produtos “Grau 2” possuem indicações específicas e exigem comprovação de segurança/ eficácia, incluindo batom labial infantil, colônia infantil, desodorante antitranspirante axilar e repelente de insetos. A Legislação de cosméticos inclui a utilização de óleos voláteis em cosméticos como aromatizantes e como conservantes.

Os conservantes são definidos como “substâncias que são adicionadas como ingrediente aos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes com a finalidade de inibir o crescimento de durante sua fabricação e, ou para proteger os produtos da contaminação inadvertida durante o uso” (BRASIL, 2012²).

O uso de conservantes em cosméticos por meio da lista de substâncias (BRASIL, 2012²) com dados de concentração máxima permitida, limitações de uso e frases de advertência que devem constar dos rótulos. Os óleos voláteis são conhecidos como conservantes dos produtos, porém, não estão neste regulamento técnico. Em contrapartida, os parabenos, o fenoxietanol, o álcool benzílico entre outros contam do mesmo (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Lista dos conservantes usados em cosméticos, máximas concentrações permitidas, limitações de uso, condições de uso e advertências, segundo a regulamentação da ANVISA (Adaptação de BRASIL, 2012²).

Conservante	Máxima concentração autorizada	Limitações	Condições de uso e advertências
ácido 4-hidroxibenzóico, seus sais e ésteres	a) 0,4 % (expresso como ácido) individual b) 0,8 % (expresso como ácido) para misturas de sais ou ésteres	-	-
fenoxietanol	1,0%	-	-
álcool benzílico	1,0 %	-	-
mistura de 5-cloro-2-metil-4-isotiazolina-3-ona e 2-metil-4-isotiazolina-3-ona com cloreto de magnésio e nitrato de magnésio (3:1)	0,0015 % (de uma mistura na proporção 3:1 de 5-cloro-2-metil-isotiazol-3(2H)-ona e 2-metilisotiazol-3(2H)-ona)	-	-

Os óleos voláteis como aditivos aromáticos de cosméticos são mencionados na RDC nº 3, de 18 de janeiro de 2012 (BRASIL, 2012¹), estando na “lista de substâncias de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que não devem conter, exceto em condições e com restrições estabelecidas”, tendo em vista que podem causar reações alérgicas.

O nome dessas substâncias deve estar indicado na descrição de ingredientes do rótulo, pela nomenclatura INCI, quando exceder 0,001 % nos produtos sem enxague e 0,01% em produtos com enxague.

4.3.5.2 Legislação relacionada à aplicação de óleos voláteis como aditivos em Alimentos

No caso dos alimentos, os óleos voláteis são aplicados, exclusivamente, como aditivos aromatizantes, mas, não como conservantes.

A RDC Nº 2, de 15 de janeiro de 2007 (BRASIL, 2007), que regulamenta tecnicamente os aditivos aromatizantes, entende os óleos voláteis como aromatizantes, isto é, “como substâncias ou misturas de substâncias com

propriedades odoríferas e ou que conferem sabor, capazes de conferir ou intensificar o aroma e ou sabor dos alimentos, podendo ser classificados em naturais ou sintéticos" e, por sua vez, apresentam classificação em diversas categorias e subcategorias. Entre as categorias principais estão os aromatizantes naturais e os sintéticos. Os aromatizantes naturais incluem óleos voláteis e seus extratos, enquanto aromatizantes sintéticos incluem aromatizantes "idênticos ao aroma natural" e os artificiais.

Considerando a necessidade de certificar o seu uso na fabricação de alimentos, os aditivos aromáticos são limitados a tipos específicos de alimentos e sob condições específicas. Quando o uso dos voláteis tiver finalidade diferente, não se encontra abrangido por esta resolução.

Ainda, na mesma Legislação Nº 2 de 2007 (BRASIL, 2007), outro item regulamenta substâncias permitidas na elaboração de aromatizantes e utiliza como base uma lista de referências de todos os componentes aromatizantes com uso aprovado, no mínimo, por uma das entidades listadas: *FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), *Council of Europe* (CoE) ou *Flavor and Extract Manufacturers Association* (FEMA).

Para os aditivos aromatizantes que não se encontram na Legislação Nº 2 de 2007 (BRASIL, 2007) , a ANVISA publicou a Instrução Normativa Nº 15, de 13 abril de 2017(BRASIL, 2017), que dispõe sobre processos para avaliação de aditivos aromatizantes provenientes de espécies botânicas regionais, relacionando uma série de requisitos a serem cumpridos pelas empresas para inclusão de aditivos alimentares e coadjuvantes.

A Resolução RES Nº 4, de 24 de outubro de 1988 (BRASIL, 1998), lista classes de aditivos que podem ser adicionados aos alimentos, estabelecendo a substância e seu limite máximo nos produtos, sofrendo uma série de atualizações, sendo a última, em outubro de 2019.

4.3.5.3 Legislação Internacional na área de cosméticos

Em alguns países, como nos Estados Unidos da América, por exemplo, os óleos voláteis são regulamentados como aditivos para alimentos, mas não são, propriamente, regulados como ingredientes de cosméticos. O controle é feito, principalmente, para as mercadorias que chegam ao país, mas não sobre a fabricação do produto (FDA, 2017).

Segundo regulamentação da *Food and Drug Administration* (FDA, 2017), o termo “aroma” significa “qualquer substância natural ou sintética ou substância usada, somente, para conferir odor a um produto cosmético”. Isso pode significar que, se um composto está sendo utilizado com dupla função, como conservante ou emoliente e para mascarar o odor, este cosmético pode ser rotulado como “livre de fragrâncias” (SCHEINMAN, 1999).

Na Europa, a regulamentação é mais restritiva e exige mais informações das empresas quanto à manufatura e venda do produto (COSMETICS EUROPE, 2006). Em sua regulamentação, nos “anexos II e III”, especificar o texto a que ser referem estes itens, estabelece que os óleos voláteis e compostos “potencialmente alergênicos”, sejam declarados nos rótulos dos produtos.

Além das regulamentações específicas de cada país, foi publicada, em 2014, uma norma da *International Standards Organization* (ISO, 2014), que descreve as regras gerais de embalagem, acondicionamento e armazenamento de óleos voláteis.

5 DISCUSSÃO

As informações compiladas de publicações entre os anos de 2000 e junho de 2020 demonstraram que houve um aumento crescente das pesquisas em relação ao tema dos óleos voláteis aplicados a cosméticos. Este fato, provavelmente, deve-se ao aumento da preocupação, por parte dos consumidores, em relação à saúde e ao consumo de produtos sem parabenos.

O portal de periódicos da CAPES foi a base de dados que apresentou maior número de resultados, comparativamente as outras (*PubMed*[®], *Scielo*[®] e *Google Scholar*[®]), quando se utilizou as mesmas palavras chaves.

A pesquisa de dados sobre composição, quantidades e em que formas cosméticas os óleos voláteis foram adicionados, bem como sua finalidade de uso em cosméticos foi dificultada, em muitos casos, por estarem relacionados à propriedade intelectual e ao segredo industrial das formulações cosméticas. Pelos *sites* do Instituto Nacional da propriedade industrial (INPI) e da *World Intellectual Property Organization* (WIPO), pode-se verificar que há um grande número de patentes relacionadas ao uso de óleos voláteis em formulações cosméticas, todavia, são descritas de forma muito abrangente como “formulação cosmética contendo óleos voláteis”. Tal fato foi mais evidente nas pesquisas para a busca de mais dados acerca do uso de óleos voláteis em cosméticos, em relação a: nome da espécie vegetal, composição química, quantidade adicionada ou forma cosmética. Assim, nos artigos publicados, os óleos voláteis foram mencionados de forma muito simplificada como no caso dos óleos, citados, simplesmente, como: “óleo de lavanda” ou “óleo de orégano”.

Além disto, em rápida pesquisa de produtos e analisando os rótulos de xampus, condicionadores, cremes para as mãos e rosto, de uso diário, pode-se observar que os agentes aromáticos estão identificados como “parfum” ou “fragrance”, indicando que o agente aromatizante utilizado na formulação faz parte da propriedade industrial da empresa.

Por outro lado, a composição química dos óleos voláteis, geralmente, muito complexa, não caberia nos rótulos de cosméticos. Entretanto, o fato de a composição dos cosméticos não ser totalmente declarada, em relação a sua presença, é preocupante, considerando os inúmeros fatores de variabilidade da composição inerente à origem natural desta classe de constituintes naturais. Assim sendo, os rótulos poderiam, ao menos, referir-se à empresa fornecedora dos mesmos. Tal procedimento garantiria certa padronização destes aditivos no produto.

A atividade antimicrobiana dos óleos voláteis é bem conhecida, respondendo ao seu uso como conservantes de cosméticos. No entanto, tal ação depende de fatores, como: sua composição, a concentração no produto e a interação com outros componentes da formulação. Para que sejam considerados adequados, como conservantes de cosméticos, os óleos devem ser capazes de abranger amplo

espectro de micro-organismos e em concentração mínima, além de não causar reações indesejáveis aos seus usuários.

Segundo o que se pôde constatar na literatura consultada, o uso de óleos voláteis, como conservantes, no lugar dos compostos sintéticos usuais como, por exemplo, os parabenos, revelou promover poucos benefícios do ponto de vista técnico. De forma geral, os estudos encontrados demonstraram que, a concentração necessária de óleo volátil para a ação conservante, é alta. Isto pode desencadear de uma série de problemas relacionados a alterações da formulação final e a sua segurança ao consumidor, tornando o uso desfavorável.

Considerando que o uso de conservantes sintéticos, do grupo dos parabenos, foi associado ao aparecimento de tumores, produtos livres deles tornam-se mais atrativos para o consumo. Neste caso, o uso de fenoxietanol, de outros álcoois, de isotiazolinona e dos óleos voláteis é favorecido. Entretanto, a ação antimicrobiana do fenoxietanol e da isotiazolinona não se mostrou tão efetiva quantos dos parabenos e, além disso, ainda corre-se-ia o risco de surgimento de reações de hipersensibilidade.

Uma alternativa plausível é o uso concomitante de óleos voláteis com os conservantes sintéticos. Isso levaria à redução da concentração de ambos os componentes, diminuindo, assim, o potencial alergênico dos dois ou o uso concomitante de agentes quelantes, como EDTA, que podem ser utilizados como potencializadores do efeito conservante dos óleos voláteis. O fato de terem-se mostrado mais efetivos contra bactérias Gram negativas, significa que outros agentes quelantes podem ter efeito similar em relação ao ergosterol de fungos. Assim, as quantidades de óleos voláteis em cosméticos podem ser reduzidas e não há necessidade de serem usados, juntamente, aos conservantes sintéticos.

A importância de se obter produtos cada vez mais seguros ao consumidor, levou à pesquisa de dados, especificamente, relacionados à segurança de uso dos óleos voláteis.

A literatura científica mostrou que o uso de óleos voláteis pode causar alergias. Os estudos realizados sobre este assunto, nos anos noventa, ou mesmo anteriormente, demonstrou haver preocupação quanto ao seu emprego. Na pesquisa bibliográfica realizada, no portal de periódicos da CAPES, ao realizar as buscas pelas palavras-chaves “dermatitis volatile oil”, “dermatitis essential oil” e “cosmetics” encontraram-se mais de seis mil artigos. Tal resultado, enfatiza que há uma relação direta dos óleos voláteis em cosméticos com o surgimento de alergias. Além disto, os estudos demonstraram que, um grande número de pessoas apresentou resultado positivo para alergias em relação a, pelo menos, um dos óleos voláteis usados no mercado. Entretanto, os sintomas, como vermelhidão ou irritação podem dificultar a interpretação destes dados.

Os testes realizados seguem determinados protocolos, com recomendação da concentração de óleos voláteis e outras padronizações. Entretanto, são limitados, uma vez que, não levam em consideração os casos em que as alergias só se manifestam após a exposição a altas concentrações de insumos ou por um maior período de tempo. Nestas situações, a ocorrência de alergias pode ser subestimada, gerando pesquisas, cujos relatórios não condizem à realidade.

Há limitações na interpretação de resultado destes testes, devendo ser realizada com cautela, uma vez que a exposição frequente a alérgenos pode levar à reação inesperada do sistema imunológico, o que pode ser perigoso para saúde do paciente.

A ocorrência das alergias pode estar relacionada à presença de óleo volátil, em certa formulação, mas também, pode dar-se em função do uso de matérias primas de qualidade inferior, na produção do cosmético. Igualmente, é possível que, as indústrias utilizem misturas de insumos provenientes de fornecedores diferentes ou, ainda, que apresentem qualidade duvidosa, contribuindo, também, para o seu aparecimento desta reação indesejável.

No tocante aos aspectos regulatórios dos óleos voláteis a Regulamentação, junto à Área de Alimentos (BRASIL, 2007) é a mais antiga e trata do seu uso de forma mais rígida, relacionando-se aos “óleos naturais” e àqueles que denomina de

“óleos sintéticos”, usados como aditivos de alimentos. Em contraste, a regulamentação (BRASIL 2007) de sua aplicação está relacionada exclusivamente ao emprego como agentes aromáticos. Neste caso, ainda pode-se constatar, ainda, que a Legislação considera, somente, seu emprego como aromatizante, não havendo menção como conservante (BRASIL, 2007; BRASIL 1998).

No caso da Legislação voltada para regulamentação de produtos cosméticos, que é mais recente (BRASIL, 2015), observou-se que não é muito clara e definida em relação ao uso de óleos voláteis em cosméticos. A lista das substâncias que possuem potencial alergênico, de que trata a RDC Nº 3/2012 (BRASIL 1, 2012), parece contraditória, pois não se estabelece um limite de concentração de óleos voláteis em cosméticos, mas, requer que os fabricantes indiquem, na rotulagem, quando a concentração exceder as especificações citadas. Isto sugere, também, que caso a concentração do óleo listado, na referida RDC, na não ultrapasse os critérios estabelecidos, não é necessária sua notificação na rotulagem. Além disso, a Legislação não deixa claro em que concentração os óleos voláteis devem ser adicionados às formulações cosméticas, deixando em dúvida se a adição deve dar-se à proporção de um milésimo por cento em relação ao total de componentes da formulação ou em relação ao total dos agentes aromáticos ou conservantes do produto.

Outro ponto a ser questionado é o possível uso dos óleos voláteis em relação aos diferentes “Graus” de classificação dos cosméticos. Pela RDC 7/2015 (BRASIL, 2015), os produtos de “Grau 1” e de “Grau 2” são diferenciados em termos da exigência de comprovação de sua segurança e/ou eficácia, entre outros requisitos. A lista de Produtos de Grau 1 inclui aqueles que podem conter óleos voláteis, como loções e cremes para mãos e rosto. Considerando que possam causar hipersensibilidade em função da presença do óleo volátil, o usuário poderá ser exposto ao alérgeno, sem ter conhecimento, apresentando uma variedade de reações indesejáveis.

Alterações na Legislação poderão gerar um impacto muito grande nas empresas e, por este motivo, é de grande importância que sejam feitas de forma

que, tanto elas, quanto as Agências Reguladoras entrem em acordo com relação as alterações propostas. Neste caso, para a maior segurança do consumidor e transparência em relação à composição dos produtos cosméticos, seria importante, por exemplo, a inclusão de dizeres em seus rótulos, relatando a presença do óleo volátil ou de seus constituintes, à semelhança dos alimentos, quando alertam nos rótulos, por exemplo, acerca da presença de glúten ou de amendoim, como constituintes alergenizante. Assim, o consumidor poderia evitar produtos que pudessem causar algum tipo de reação alérgica ou, até mesmo, optar por não comprá-los.

Em relação aos produtos classificados como de Grau 1, o envio de relatórios comprovando a sua segurança, quando os óleos voláteis fizessem parte da formulação, poderia ser mandatória. Assim, seria possível ter maior controle em relação aos dados informados ao consumidor, uma vez que as empresas teriam que submeter relatórios à ANVISA, e esta, fiscalizaria, com maior ênfase os dados informados nos rótulos.

Comparando-se as Legislações brasileiras e as internacionais, há divergência entre as formas de regulamentação destes aditivos. Na Europa, as normas mostram-se mais rígidas quanto ao uso de óleos voláteis em cosméticos, enquanto que, nos Estados Unidos da América, foram mais amplas e flexíveis,

Adicionalmente, o controle de dados informados pelas empresas sobre seus produtos poderia ser realizado com base em sua análise em relação à presença de óleos voláteis, com auxílio de laboratórios certificados, de forma a assegurar o consumo seguro.

6 CONCLUSÕES

Os óleos voláteis utilizados, como conservantes, em cosméticos possuem um apelo grande no mercado, uma vez que as empresas utilizam deste artifício para adicionar os dizeres “livre de parabenos”, em seus rótulos, porém, sua introdução nas formulações não está desprovida de efeitos adversos ao consumidor. Alguns

destes podem ser contornados ou minorados com a aplicação de manobras técnicas, como o uso da Nanotecnologia, a redução da concentração associando-se aos conservantes convencionais, o uso dos constituintes majoritários no lugar do óleo volátil, em sua totalidade.

Na garantia da segurança de seu emprego, os aspectos técnicos e regulatórios deverão estar em consonância. No Brasil, diferentemente, de outros países, falta Legislação específica, o que, pode colocar o usuário em risco. Assim como ocorre para os produtos alimentícios, o emprego de óleos voláteis, em cosméticos, com a finalidade conservante, deverá ser regulamentado, à medida que for sendo ampliado o seu uso como tal.

Outra forma de coletar dados sobre os efeitos adversos causados por cosméticos é um canal de serviço de Cosmetovigilância, que muitos desconhecem. O sistema é dedicado à coleta de dados, avaliação, compreensão e prevenção dos eventos adversos associados aos produtos cosméticos, de higiene pessoal e aos perfumes.

7 BIBLIOGRAFIA

- ANGIONI, A.; BARRA, A.; CORONEO, V.; DESSI S.; CABRAS P. Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *Stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 54, p. 4364-4370, 2006.
- ARFA, A.B.; COMBES, S.; PREZIOSI-BELLOY, L.; GONTARD, N.; CHALIER, P. Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure. *Letters in Applied Microbiology*, v. 43, p.149–154, 2006.
- ATTI-SANTOS, A. C.; PANSERA, M. R.; PAROUL, N.; ATTI-SERAFINI, L.; MOYNA, P. Seasonal variation of essential oil yield and composition of *Thymus vulgaris* L. (Lamiaceae) from South Brazil. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*; v. 16, p.294-295, 2004.
- BAKKALI F.; AVERBECK S.; AVERBECK D.; IDAOMAR M. Biological effects of essential oils - A review. *Food Chemical Toxicology*, v. 46, p. 446-475, 2008.
- BALDASSARRE S.; PICARDO M. Occupational dermatitis to plants. *Clinics in Dermatology*, v. 10, p 157 – 165, 1992.
- BENNIKE, N.; OTURAI, N.; MÜLLER, S.; KIRKEBY, C.; JØRGENSEN, C.; CHRISTENSEN, A.; ZACHARIAE, C.; JOHANSEN, J. Fragrance contact allergens in 5588 cosmetic products identified through a novel smartphone application. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 32, p.79-85, 2017. BERGER, R. G. *Flavours and Fragrances. Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*. Hannover: Springer, 2007. 649p.
- BRASIL. (1988). Resolução – RES – IN nº 24, de 13 de outubro de 1988. Aprova a revisão das Tabelas I, II, IV e V referente a Aditivos Intencionais, bem como os Anexos I, II, IV e VII, todas do Decreto nº 55.871, de 26/03/1965. 19 dez. 1988.
- BRASIL. (2007). Resolução Diretoria Colegiada nº 2, de 15 de janeiro de 2007. Aprova Regulamento Técnico Sobre Aditivos Aromatizantes. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.12, 17 jan. 2007 Seção 1, p41.
- BRASIL. (2012¹). Resolução Diretoria Colegiada nº 3, de 18 de janeiro de 2012. Aprova o regulamento técnico "listas de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas" e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.15, 20 de jan. 2012 Seção 1, p.2
- BRASIL. (2012²). Resolução Diretoria Colegiada nº 29, de 1 de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes" e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.107, 04 jun. 2012 Seção 1, p 81.
- BRASIL. (2015). Resolução Diretoria Colegiada nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.29, 11 fev. 2015. Seção 1, p.39.
- BRASIL. (2017). Instrução Normativa – IN nº 15, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre os procedimentos para avaliação de aditivos aromatizantes provenientes de espécies botânicas regionais, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 2, de 15 de janeiro de 2007, que aprova o regulamento técnico sobre aditivos aromatizantes. *Diário Oficial da União*, Brasília, n.73, 17 abr. 2017 Seção 1, p.37.
- CARVALHO, I. T.; ESTEVINHO, B. N.; SANTOS, L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products - A review. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 38, n. 2, p.109-119, 2015.
- CHOE E.; MIN, D. B. Mechanisms and factors for edible oil oxidation. *Comprehensive Reviews in Food Sciense and Food Safety*, v. 5, p.169–186, 2006.

- DARBRE P. D., ALJARRAH A., MILLER W. R., COLDHAM N. G., SAUER M. G., PORE G. S. Concentration of parabens in human breast tumors. *Journal of Applied Toxicology*, v. 24, p.5-13, 2004.
- DAVIES, F. K.; JINKERSON, R. E.; POSEWITZ, M. C. Toward a photosynthetic microbial platform for terpenoid engineering. *Photosynthesis Research*, v. 123, n. 3, p.265-284, 2014.
- DE GROOT, A. C.; SCHMIDT, E. *Essential oils: contact allergy and chemical composition*. 1^o ed. Alemanha: CRC Press, 2016. p. 1058.
- DE SOUZA, G. H. B.; DE MELLO, J. C. P.; LOPES, N. P. *Farmacognosia coletânia científica*. Ouro Preto: UFOP, 2011. 372 p.
- DI PASQUA, R.; HOSKINS, N.; BETTS, G.; MAURIELLO, G. Changes in membrane fatty acids composition of microbial cells induced by addition of thymol, carvacrol, limonene, cinnamaldehyde and eugenol in the growing media. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* v. 54, p. 2745-2749, 2006.
- DORMAN, H. J. D.; DEANS, S. G. Antimicrobial agents from plants: antimicrobial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, v. 88, p. 308-316, 2000.
- EUROPEAN DIRECTORATE *for the quality of medicines & healthcare of the council of europe. guidance on essential oils in cosmetic products*. Disponível em: <https://www.edqm.eu/en/guidance-essential-oils-cosmetic-products> Acessado em 16 Jun.2019
- COSMETICS EUROPE. Cosmetic Ingredient labelling in: The european union. *updated guidelines for the cosmetics industry based on the 7th amendment to the cosmetics directive*. Set. 2006
- FDA¹ U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. *Aromatherapy*. Disponível em: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-products/aromatherapy>. 2017. Acessado em 15 jun. 2020.
- FDA² U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. *Cosmetics*. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=700.3>. 2019. Acessado em 22.jun.2020
- FRIEDL, S.M.; HEUBERGER, E.; OEDENDORFER, K.; KITZER, S.; JAGANJAC, L.; STAPPEN, I.; REZNICEK, G. Quantification of 1,8-cineole in human blood and plasma and the impact of liner choice in head-space chromatography. *Current Bioactive Compounds*, v. 11, p. 49–55, 2015.
- HAGVALL L.; SKÖLD M.; BRÄRED-CHRISTENSSON J.; BÖRJE A.; KARLBERG A. T. Lavender oil lacks natural protection against autoxidation, forming strong contact allergens on air exposure. *Contact Dermatitis*, v. 59, p. 143-50, 2008.
- HECTORNE K. J.; FRANSHWAY A. F. Diazolidinyl urea: incidence of sensitivity, patterns of cross-reactivity and clinical relevance. *Contact Dermatitis*, v. 30, p. 16-19. 2006.
- HERMAN, A.; HERMAN, A. P.; DOMAGALSKA, B.W.; MŁYNARCZYK, A. Essential oils and herbal extracts as antimicrobial agents in cosmetic emulsion. *Indian Journal of Microbiology*, v. 53, n. 2, p.232-237, 2012.
- ISO; *Essential oils - General rules for packaging, conditioning and storage*; ISO/TS 211:2014. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:211:ed-1:v1:en>. Acessado em 15 Jun.2020
- JONG, C. T.; STATHAM, B. N.; GREEN, C. M.; KING, C. M.; GAWKRODGER, D. J.; SANSOM, J. E. ENGLISH, J. S.; WILKINSON, S. M.; ORMEROD, A. D.; CHOWDHURY, M. M. Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004-2005: results of multicenter study. *Contact Dermatitis*, v. 57, p. 165-168, 2007.
- KAUR, R.; HEENA; KAUR, R.; GROVER, A.; RANI, S.; MALIK, A. K.; KABIR, A.; FURTON, K. G. Trace determination of parabens in cosmetics and personal care products using fabric-phase sorptive extraction and high-performance liquid chromatography with uv detection. *Journal of Separation Science*, p. 1-10, 2020.

- KIM, M. K.; KIM, K. B; LEE, J. Y.; KWACK, S. J.; KWON, Y. C.; KANG, J. S.; KIM, H. S.; LEE, B. M. Risk assessment of 5-chloro-2-methylisothiazol-3(2H-one)/2-methylisothiazol-3(2H)-one (CMIT/MIT) used as a preservative in cosmetics. *Toxicological Research*, v. 35, p. 103-117, 2019.
- LAFHAL, S.; VANLOOT, P.; BOMBARDA, I.; VALLS, R.; KISTER, J.; DUPUY, N. Raman spectroscopy for identification and quantification analysis of essential oil varieties: a multivariate approach applied to lavender and lavandin essential oils. *Journal of RAMAN Spectroscopy*, n. 46, p. 577-585, 2015.
- LANGSRUD, S.; STEINHAUER, K.; LUTHJE, S.; WEBER, K.; GORONCY-BERNMES, P.; HOLCK, A. L. Ethylhexylglycerin impairs membrane integrity and enhances the lethal effect of phenoxyethanol. *Plos One*, p.1-16, 2016.
- LARSEN W.; NAKAYAMA H.; FISCHER T. A study of new fragrance mixtures. *American Journal of Contact Dermatitis*, v. 9, p. 202-6, 1998.
- LUKAS, B.; SCHMIDERER, C.; FRANS, C.; NOVAK, J. Composition of essential oil compounds from different syrian populations of *Origanum syriacum L.* (Lamiaceae). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, n. 57, p. 1362-1365, 2009.
- LUNDOV, M. D.; MOESBY, L.; ZACHARIAE, C.; JOHANSEN J. D. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*, v. 60, p. 70-78, 2009.
- MA, T.; DENG, Z.; LIU, T. Microbial production strategies and applications of lycopene and other terpenoids. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 32, n. 1, 2015.
- MANOU I.; BOUILLARD L.; DEVLEESCHEROUWER M. J.; BAREL A. O.; Evaluation of the preservative properties of *Thymus vulgaris* L. essential oil in topically applied formulations under a challenge test. *Journal of Applied Microbiology* v. 84, p. 368-378, 1998.
- MANTIL, E.; DALY, G.; AVIS, T. J. Effect of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil as a natural antimicrobial agent in lipophilic formulations. *Canadian Journal of Microbiology*, v. 61, p. 82-88, 2015.
- MATURA, M., GOOSSENS, A., BORDALO, O., GARCIA-BRAVO, B., MAGNUSSON, K., WRANGSJO, K., KARLBERG, A-T. Oxidized citrus oil (r-limonene): a frequent skin sensitizer in Europe. *Journal of American Academy of Dermatology*, v. 47, p. 709–714, 2002.
- MISHARINA T. A.; POLSHKOV A. N.; RUCHKINA E. L.; MEDVEDEVA I. B. Changes in the composition of the essential oil of marjoram during storage. *Applied Biochemistry and Microbiology*, v. 39, p. 311–6, 2003.
- MOWAD C. M.; ANDERSON B.; SCHEINMAN P.; POOTONGKAM S.; NEDOROST S.; BROD B. Allergic contact dermatitis patient management and education. *American Academy of Dermatology*, v. 74, p. 1046 – 1054, 2016.
- MUYIMA, N. Y. O.; ZULU, G.; BHENGU, T.; POPPLEWELL, D. The potential application of some novel essential oils as natural cosmetic preservatives in an aqueous cream Formulation. *Flavour and Fragrance Journal*, n. 17, p. 258–266, 2002.
- NEVES, D.P.; ALVES, K.S.S.; GOMES, M. D.; LIMA, F. C.; LAHLOU, S.; MAGALHÃES, P.J.; CECCATTO, V. M.; SOUZA, A. N. C.; CARDOSO, J. H. L. Vasorelaxant effects of the monoterpenic phenol isomers, carvacrol and thymol, on rat isolated aorta. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, v. 24, p. 341-350, 2010.
- NOSTRO, A.; PAPALIA, T. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future prospectives. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, v. 7, p. 28-35, 2012.
- ORCHARD, A.; SANDASI, M.; KAMATOU, G.; VILJOEN, N.; VAN VUUREN, S. The in vitro antimicrobial activity and chemometric modelling of 59 commercial essential oils against pathogens of dermatological relevance. *Chemistry Biodiversity*. v. 14, p. 1-18, 2017.
- PAPARELLA, A.; TACCOGNA, L.; AGUZZI, I.; CHAVES-LOPEZ, C.; SERIO, A.; MARSILIO, F.; SUZZI, G. Flow cytometric assessment of antimicrobial activity of essential oils against *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, v. 19, p. 1174-1182, 2008.

PARVEEN M.; HASAN K.; TAKAHASHI J.; MURATA Y.; KITAGAWA E.; KODAMA O.; IWASHI H. Response of *Saccharomyces cerevisiae* to a monoterpenes: evaluation of antifungal potential by DNA microarray analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v. 54, p. 46-55, 2004.

Plants used in cosmetics. Jordan: *Phytotherapy Research*, 2003. 14p. Resenha de ABURJAI, T.; NATSHEH, F. M. Wiley InterScience, v. 17, p.987-1000, 2003.

PINTO E.; PINA-VAZ C.; SALGUEIRO L.; GONÇALVES M. J.; OLIVEIRA S. C.; CAVALEIRO C.; PALMEIRA A.; RODRIGUES A.; OLIVEIRA J. M. Antifungal activity of the essential oil of *Thymus pulegioides* on *Candida*, *Aspergillus* and dermatophyte species. *Journal of Medical Microbiology*, v. 55, p. 1367-1373, 2006.

RESEARCH, GRAND VIEW. Organic personal care market size worth \$25.11 billion by 2025. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-natural-cosmetics-market>. Acesso em: 26 ago. 2019.

RESEARCH, GRAND VIEW. essential oils market size, share & trends analysis report by application (food & beverages, spa & relaxation), by product (orange, peppermint), by sales channel, and segment forecasts, 2020 – 2027. Disponível em: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/essential-oils-market>. Acesso em: 04.Jul.2020

RUTHERFORD T.; NIXON R.; TAM M. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australasian Journal of Dermatology*, v. 48, p. 83-87, 2007.

SAJI, M.; BASHEER, C.; NARASIMHAN, K.; CHOOLANI, M.; LEE, H. K. Application of microwave-assisted micro-solid-phase extraction for determination of parabens in human ovarian cancer tissues. *Journal of Chromatography B*, v. 1000, p. 192-198, 2015.

SCHEINMAN, P. The foul side of fragrance-free products: What every clinician should know about managing patients with fragrance allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. v. 41, p. 1020-1024, 1999.

SCHMIDT E.; WANNER J.; HIIFERL M.; JIROVETZ L.; BUCHBAUER G.; GOCHEV V.; GIROVA T.; STOYANOVA A.; GEISSLER M. Chemical composition, olfactory analysis and antibacterial activity of *Thymus vulgaris* L. chemotypes geraniol, 4-thujon/terpinen-4-ol, thymol and linalool cultivated in southern France. *Natural Product Communications*, v. 7, p. 1095-1098, 2012.

SIMOES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, L. R. *Farmacognosia da planta ao medicamento*. 6 ed. Porto Alegre: UFRGS EDITORA, 2007. p. 1096.

THOMSON K. S.; WILKINSON S. M. Allergic contact dermatitis to plant extracts in patients with cosmetic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, v. 142, p. 84-88, 2000.

TIAN, J.; BAN, X.; ZENG, H.; HE, J.; CHEN, Y.; WANG, Y. The mechanism of antifungal action of essential oil from dill (*Anethum graveolens* L.) on *Aspergillus flavus* *Plos One*, v. 7, p. 1-10, 2012

ULTEE, A.; KETS, W.; SMID, E. Mechanism of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 65, p. 4606-4610, 1999.

ULTEE, A.; BENNIK, M.; MOEZELAAR, R. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 68, p. 1561-1568, 2002.

VIGAN, M. Essential oils: renewal of interest and toxicity. *European Journal of Dermatology*, v. 20, p. 685-692, 2010.

XU, J.; ZHOU, F.; JI, B. P.; PEI, R. S.; XU, N. The antibacterial mechanism of carvacrol and thymol against *Escherichia coli*. *Letter Applied Microbiology*, v. 47, p. 174-179, 2008.

ZGOLA-GRZEŚKOWIAK, A.; WERNER, J. A.; JESZKA-SKOWRONA, M.; CZARCZYŃSKA-GOŚLIŃSKA, B. Determination of parabens in cosmetic products using high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Royal Society of Chemistry*, 2016.



Data e assinatura do aluno



Data e assinatura da orientadora