

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

**O uso de conservantes em formulações cosméticas: cenário atual e
perspectivas**

Vinícius Delbianco de Oliveira

SÃO PAULO
2023

VINICIUS DELBIANCO DE OLIVEIRA

O uso de conservantes em formulações cosméticas: cenário atual e perspectivas

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

Orientadora: Dra. Michele G. Issa

SÃO PAULO

2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	10
3. METODOLOGIA	10
3.1. Procedimento de pesquisa	10
3.2. Critérios de inclusão e exclusão	10
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
4.1. O cenário atual em conservação no mercado de cuidado pessoal.....	11
4.2. Controvérsias relacionadas aos principais conservantes utilizados pelo mercado de cosméticos.....	15
4.2.1. Parabenos	16
4.2.2. Isotiazolinonas.....	18
4.2.3. Liberadores de formaldeído.....	20
4.2.4. Conservantes halogenados e triclosan.....	22
4.2.5. Alcoois e Fenoxietanol	23
4.3. As novas tecnologias em conservação de produtos cosméticos	24
4.3.1. Multifuncionalidade e Boost de conservação	24
4.3.2. Derivados de extratos e óleos vegetais.....	26
4.3.3. Nanotecnologia	27
4.3.4. Peptídeos antimicrobianos	28
5. CONCLUSÃO	29
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APHB	Ácido para-hidroxibenzóico
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CMIT	Cloro-Metil-Isotiazolinona
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GNPD	<i>Global New Products Database</i>
MIT	Metil-Isotiazolinona
NACDG	<i>North American Contact Dermatitis Group</i>
PAM	Peptídeos Antimicrobianos

RESUMO

Oliveira, V.D. O uso de conservantes em formulações cosméticas: cenário atual e perspectivas. 2023. 38 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Conservantes, Cosméticos, Parabenos, Nanotecnologia

INTRODUÇÃO: Formulações líquidas e semissólidas de cosméticos e medicamentos geralmente são ambientes ricos de compostos orgânicos e com alto teor de água. Dessa forma, se tornando consideravelmente favoráveis para o crescimento de microrganismos. Os conservantes são assim adicionados nas formulações para regular essa proliferação, prolongar a estabilidade do produto e garantir a segurança de seus usuários. Entretanto, embora tenham função muito importante, o uso de algumas classes, como parabenos, isotiazolinonas e moléculas halogenadas, é um tanto controverso, considerando que na literatura são relatados efeitos como sensibilização, toxicidade e irritação. Como consequência, se cria um ambiente desfavorável no mercado para o uso dessas matérias-primas e paralelamente, uma busca por inovações nessa área. **OBJETIVO:** Esse trabalho buscou realizar uma análise crítica sobre o uso de conservantes em produtos cosméticos, abordando possíveis controvérsias relacionadas às principais classes atualmente empregadas. Além disso, investigar sobre novos mecanismos de preservação, que possuam potencial como substituintes seguros, sustentáveis e viáveis para o uso em formulações. **MATERIAL E MÉTODOS:** O procedimento de pesquisa consistiu na busca de literatura em bases de dados como PubMed, SciFinderⁿ e Web of Science, bem como na revisão de documentos de órgãos públicos, manuais, handbooks e livros relacionados ao tema. Descritores como "preservatives", "innovation", "sensibilization", "toxicity", "parabens", "formaldehyde releasers", "cmit/mit", "nanoparticles" e "antimicrobial peptides" foram utilizados para selecionar o material relevante. Os critérios de inclusão abrangiam trabalhos em português, inglês e espanhol, preferencialmente publicados nos últimos dez anos, mas também considerando publicações relevantes fora desse período após uma leitura exploratória. **RESULTADOS:** O mercado de conservantes em cuidados pessoais enfrenta alterações significativas devido a mudanças no padrão de consumo e à regulamentações recentes, como a Resolução de Diretoria Colegiada N° 528 da ANVISA que trata da lista atualizada de compostos conservantes para cosméticos. No entanto, a tendência é de concentração em poucas substâncias, apesar da variedade de opções disponíveis. Controvérsias em torno de conservantes como parabenos e isotiazolinonas também desempenham um papel importante, impulsionando a busca por alternativas mais naturais e ambientalmente conscientes. A indústria responde adaptando-se com conservantes naturais e tecnologias de preservação aprimoradas, alinhando-se com a crescente demanda por produtos sustentáveis e ambientalmente amigáveis. Nesse contexto em constante evolução, as empresas devem ser ágeis e inovadoras para atender às expectativas dos consumidores e às mudanças regulatórias, garantindo a qualidade e segurança de seus produtos. **CONCLUSÃO:** Conservantes desempenham um papel crucial em formulações cosméticas, mas sua escolha requer cautela devido a riscos potenciais. O mercado está se tornando mais seletivo, afastando-se de conservantes controversos, como isotiazolinonas e

liberadores de formaldeídos. A indústria busca alternativas naturais e tecnológicas como a nanotecnologia, que reflete da demanda crescente por produtos seguros, sustentáveis e eficazes. A pesquisa de novas opções de conservação é essencial para atender às expectativas dos consumidores modernos.

1. INTRODUÇÃO

Formulações cosméticas e farmacêuticas são um universo rico em complexidade, podendo conter em si um grande número de ingredientes. A presença de água pode favorecer a proliferação microbiana dentro do produto, podendo causar a degradação dos demais componentes, geração metabólitos prejudiciais à saúde humana, além do fato de que, dependendo da condição clínica do paciente e/ou tipo de microrganismo, o contato com esses contaminantes com o organismo pode levar enfermidades como dermatites, lesões na pele, entre outros (REIGER, 2000).

Ao se tratar de uma contaminação microbiana de um produto, frequentemente é observado uma ação conjunta entre fungos e bactérias (FASSIHI, 2001), em que a degradação inicial causada por um tipo de microrganismo pode, a título exemplo, causar uma alteração no pH do meio, permitindo a proliferação de outros.

Sendo assim, quando se é analisada a viabilidade do crescimento desses contaminantes em uma formulação cosmética alguns fatores devem ser considerados. Entre eles, estão: o pH do meio, a atividade de água, a pressão osmótica, a disponibilidade de nutrientes e o potencial de oxirredução do meio (STEINBERG, 2012).

Dessa maneira, vale ressaltar que o pH final de um produto cosmético influencia no tipo de crescimento microbiano que possa ocorrer. Sendo que parte representativa das bactérias geralmente se apresentam neutrófilas, tendo crescimento em uma faixa de pH entre 5,0 – 8,0, enquanto a proliferação fúngica está associada a níveis ligeiramente mais ácidos, entre 4,0 – 6,0 (MULKIDJANIAN, HEBERLE; CHEREPANOV, 2006).

Conservantes são os componentes utilizados na formulação de cosméticos, alimentos e medicamentos com a função de dificultar o crescimento microbiano nesses produtos, auxiliando na manutenção do tempo de prateleira e segurança ao consumidor (REIGER, 2000). No Brasil, a RDC Nº 528, de 04 de agosto de 2021 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) é o documento mais recente que cita a lista de compostos declarados com ação conservante que podem ser utilizados em produtos de higiene pessoal e perfumaria. Esse compilado abrange o total de aproximadamente 55 de substâncias, assim como, sua concentração máxima permitida de uso (BRASIL, 2021). Entretanto, por mais que essas listas de agências

reguladoras apresentem uma gama variada desses compostos, o mercado de cosméticos esta geralmente focado no uso de apenas algumas classes (STEINBERG, 2012).

Entre as classes mais comumente utilizadas destacam-se: os ácidos orgânicos e seus sais, como o ácido sorbico e benzóico, os álcoois orgânicos, como o fenóxi-etanol, as isotiazolilonas, os compostos halogenados, os liberadores de formaldeídos e os parabenos e seus derivados (HRÁDKOVA, 2021).

A escolha e aplicação de um conservante em um produto final pode ser avaliada através do teste de desafio de conservante, ou teste de eficácia de conservante. Ele consiste na inoculação deliberada de microrganismos desafiadores em amostras do produto cosmético que contêm o conservante. Essas amostras são incubadas e, então uma contagem sobre o crescimento microbiológico é realizada após períodos pré-determinados (FARMACOPEIA EUROPEIA, 2010). As propriedades do conservante na fórmula testada são consideradas adequadas se são observadas diminuição ou estagnação na contagem de células em relação à inoculação.

Embora sejam fundamentais nas formulações, conservantes são compostos biologicamente ativos, sendo comum haver reportes de toxicidade, sensibilização e irritação por esses agentes (HRÁDKOVA, 2021).

A dermatite de contato está entre as mais comuns doenças dermatológicas inflamatórias e é causada pela exposição à substâncias exógenas que induzem uma resposta inflamatória na pele e em mucosas (SCHEINMAN et al., 2021). Na literatura, é reportado que conservantes são os principais competidores junto com fragrâncias para o primeiro lugar de principal classe de ingredientes em cosméticos causadora de alergia por contato (BEENE, et al., 2017; HAMILTON; GANNES, 2011). Tais substâncias são classificadas como sensibilizantes e as principais categorias que se destacam são os liberadores de formaldeído e o cloreto de benzalcônio.

Além dessas duas classes, outras categorias de conservantes são visadas pelo mercado em relação à sua segurança. Em 2013, a metilisotiazolinona (MIT) foi eleita alérgeno do ano pela American Contact Dermatitis Society (ACDS) (CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013). Os parabenos são investigados por sua capacidade bioacumulativa em tecidos, sendo também isolados em células neoplásicas de glândulas mamárias (DARBRE et al., 2004; SHEKHAR et al., 2017).

Além desses exemplos, tem-se que compostos halogenados utilizados como conservantes, como o triclosan, também foram associados a resistência bacteriana e disrupção endócrina.

Em contrapartida, o mercado de cosméticos se depara atualmente com um consumidor com novos hábitos. O isolamento derivado da pandemia pelo COVID-19 ajudou a criar o hábito de consumo pela internet (CHOI et al., 2022). Dessa forma, a decisão de escolha que antes se baseava na observação da textura e fragrância do produto, passou a ser muito mais criteriosa, se observando a composição da formulação. Assim, cotidianamente, observa-se consumidores preocupados com a segurança e eficácia dos ingredientes presentes no produto (IBID, 2022), levando em consideração também os conservantes.

Tendo em vista esse cenário acerca do uso de conservantes em cosméticos, é notável a criação de uma procura por novas classes de compostos, que além de garantir a preservação do produto e segurança do usuário, possa apresentar outras vantagens.

A título de exemplo tem-se a pesquisa pelos *boosters* de preservação, que são definidos como moléculas com propriedades antimicrobianas que para além dessa função, apresentam outras propriedades desejáveis como ingrediente, como hidratação e atividade antioxidante (HERMAN, 2019).

A nanotecnologia é uma tecnologia emergente que vem sendo utilizada de maneira extensiva não só em produtos cosméticos, mas também pela indústria farmacêutica e alimentícia. A literatura descreve que o desenvolvimento de nanopartículas pode ser um aliado na conservação da formulação de maneira segura devido às propriedades físico-químicas dos nanomateriais (MONDÉJAR-LÓPEZ, 2021). Partículas carregadas de ingredientes naturais ou sintéticos podem ser incorporadas a formulação e apresentar atividade antimicrobiana.

Ademais, destaca-se também a investigação pela naturalização da produção, através utilização de extratos vegetais e seus derivados na obtenção de compostos naturais com capacidade de manter a estabilidade microbiológica de produtos (TIAN; YANG, 2023).

2. OBJETIVO

A partir de uma revisão bibliográfica, realizar uma análise crítica sobre o uso de conservantes em produtos cosméticos, abordando possíveis controvérsias relacionadas às principais classes atualmente utilizadas. Além disso, investigar sobre novos mecanismos de preservação, que possuam potencial como substituintes seguros, sustentáveis e viáveis para o uso em formulações.

3. METODOLOGIA

3.1. Procedimento de pesquisa

A metodologia aplicada para a realização desse trabalho se baseia pela pesquisa em literatura utilizando as bases de dados: PubMed, SciFinderⁿ e Web of Science. Assim como, revisão por documentos emitidos por órgãos públicos nacionais e internacionais. Além disso, foram consultados manuais, *handbooks* e livros relacionando ao tema.

Para a pesquisa em bases de dados, alguns descritores foram selecionados para facilitar a seleção do material de interesse, como por exemplo: “preservatives”, “innovation”, “sensibilization”, “toxicity”, “parabens”, “formaldehyde releasers”, “cmit/mit”, “nanoparticles”, “antimicrobial peptides”; assim como seus sinônimos e suas traduções para português e espanhol, junto de suas combinações adicionadas de conectivos como “and”, “or” ou “of”.

Além disso, o software Mintel (SOLIS, 2016) foi utilizado como ferramenta de pesquisa de mercado para uma análise representativa sobre a utilização das classes de conservantes através dos registros de lançamentos de produtos pela plataforma.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Quanto aos critérios de inclusão, foram selecionados trabalhos nos idiomas português, inglês e espanhol, com propensão por aqueles publicados nos últimos dez anos. Dessa maneira, publicações com grande relevância para o tema fora do período preterido também foram consideradas.

Uma leitura exploratória da literatura selecionada foi realizada. Com a exclusão dos trabalhos que não se apresentarem interessantes para o desenvolvimento da argumentação.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. O cenário atual em conservação no mercado de cuidado pessoal

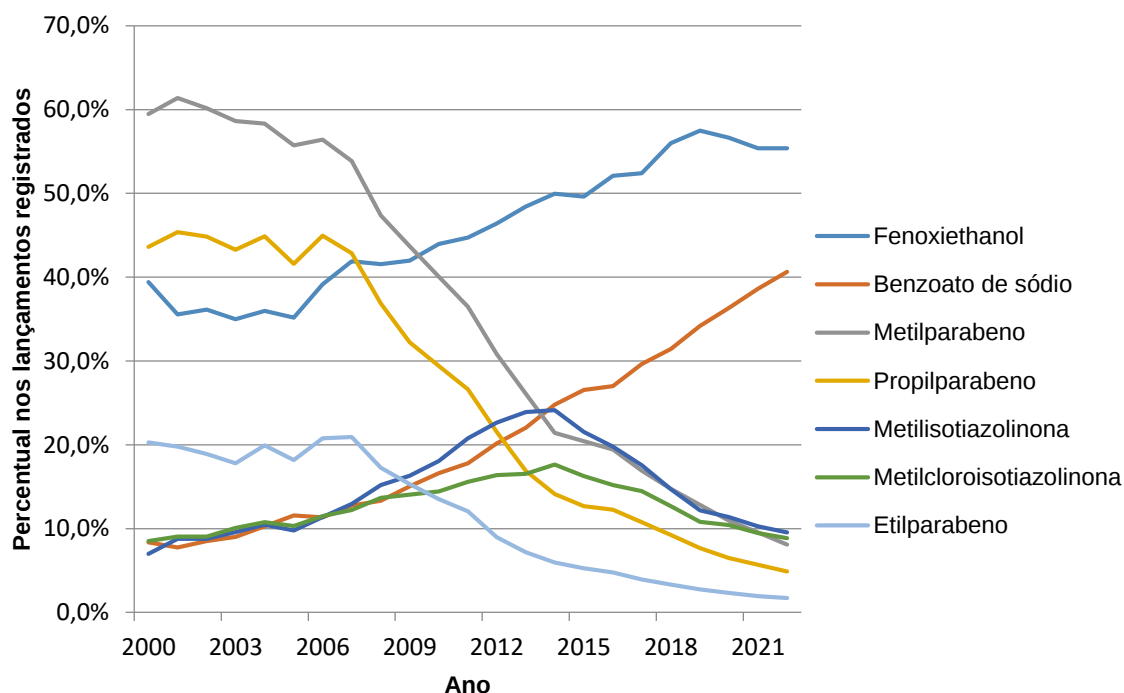
Em Agosto de 2021 foi publicada pela ANVISA a Resolução de Diretoria Colegiada N° 528, que dispõe sobre a lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Sendo este o documento mais recente a se tratar dessa classe de ingredientes, revogando a RDC 29/2012. Nela, ficou estabelecido um prazo de trinta e seis meses para adequação de produtos que estavam regularizados de acordo com o documento de 2012. Dentre as atualizações destacam-se: a retirada de seis itens da lista na versão de 2021 (incluindo o vastamente utilizado como conservante e ativo anticaspa piritionato de zinco), a adição três compostos ao final da lista e a restrição do uso da metilisotiazolinona a produtos enxaguáveis (BRASIL, 2021; BRASIL, 2012).

Dessa forma, a recente RDC de 2021 tem listado um total de 54 substâncias que possuem ação conservante que podem ser utilizadas em cosméticos, contanto que sigam a concentração máxima autorizada e limitações estabelecidas pela lista (BRASIL, 2021). Essa quantidade de substâncias listadas relaciona-se ao número apresentado pela última atualização do anexo V do Regulamento (CE) N° 1223/2009 da União Europeia, de 57 compostos. Contudo, dados de mercado acerca da frequência do uso de conservantes mostram que menos de um terço das substâncias citadas nas listas de agências reguladoras são comumente utilizadas em produtos de higiene pessoal (STEINBERG, 2012).

Para investigar quais são as classes e substâncias classificadas como conservantes mais comumente utilizadas pelo mercado, e como suas frequências de uso variaram conforme o período de 2000 a 2022, foi utilizada a ferramenta *Global New Products Database* (GNPD) da empresa *Mintel*. Essa plataforma de inteligência

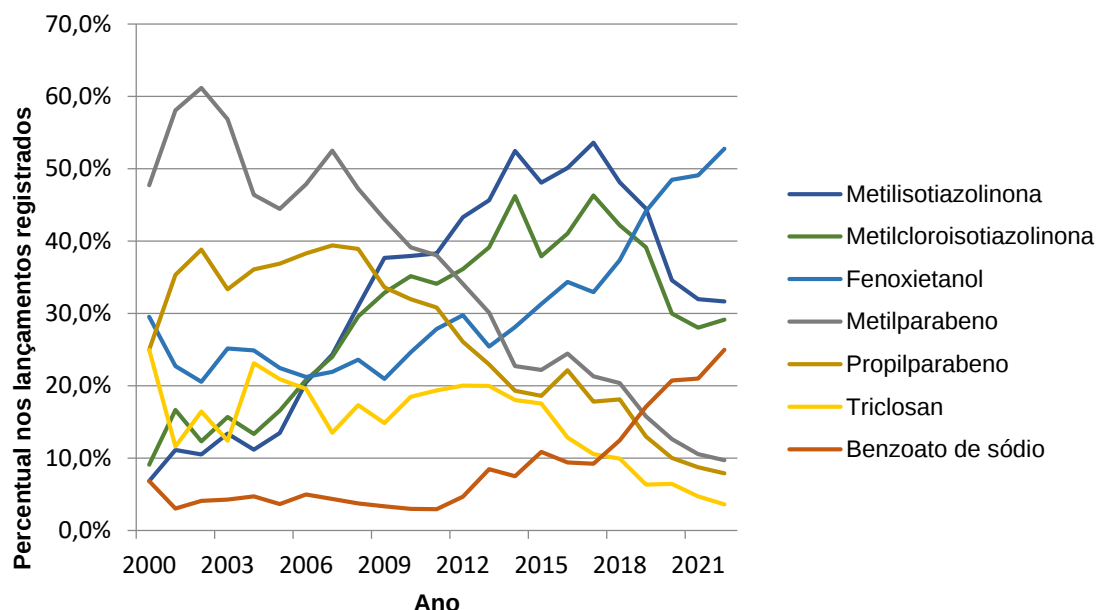
de mercado rastreia e fornece informações sobre produtos novos lançados em mais de 50 países em várias categorias de mercadorias, como alimentos, bebidas, produtos de cuidados pessoais, produtos de limpeza doméstica, entre outros (SOLIS, 2016). Dessa forma, o banco de dados criado a partir dos novos lançamentos de produtos cosméticos registrados na plataforma permitiu a criação das Figuras 1 e 2 que listam a presença de determinados conservantes em produtos por ano de lançamento.

Figura 1 - Top 7 conservantes utilizados em lançamentos globais de produtos cosméticos por ano



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Figura 2 - Top 7 conservantes utilizados em lançamentos de produtos cosméticos no Brasil por ano



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Analisando as Figuras 1e 2, é passível de percepção o fato de que as sete mais utilizadas substâncias classificadas como conservantes possuem uma frequência de uso nos lançamentos registrados na base de dados bastante alta. Esse fator confirma que a realidade do mercado de ingredientes cosméticos não segue a tendência de uma grande diversificação nas classes de conservantes utilizadas, por mais que as agências reguladoras listem mais 50 substâncias a serem classificadas como tal.

Ademais, observa-se nos gráficos uma significativa queda na frequência de lançamentos registrados no banco de dados que utilizam as substâncias metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno e butilparabeno. Destaca-se que o metilparabeno passou de mais frequente em lançamentos registrados no início do milênio para terceira classe menos frequente em ambos os gráficos. Os fatores que desencadearam esse fenômeno no mercado serão discutidos mais adiante (Tópico 4.2.1.).

Em comparação, no Brasil, com a queda na frequência de lançamentos registrados com parabenos, houve um aumento significativo no uso da metilcloroisotiazolinona (CMIT) e da metilisotiazolinona (MIT) a partir de 2010,

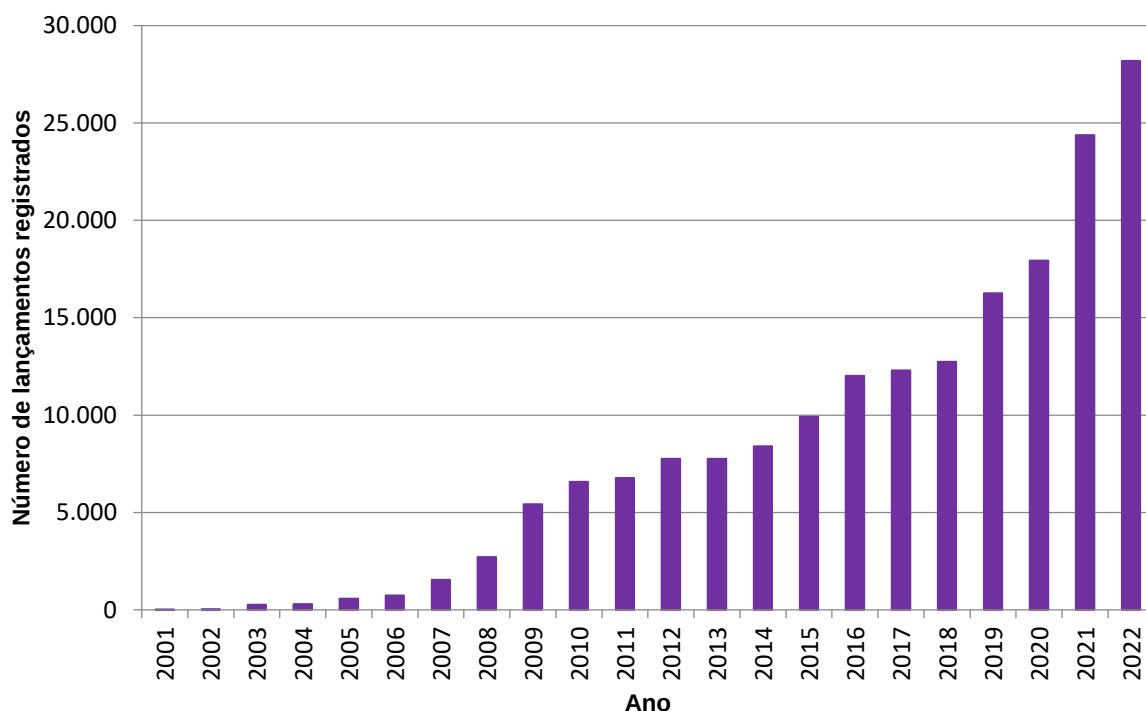
enquanto no mundo houve uma ascendência na frequência do fenoxietanol e benzoato de sódio. Só a partir de 2018 o mercado brasileiro mostrou seguir a tendência global, com o aumento no uso de benzoato e fenoxietanol. Atualmente, seguindo outras diretrizes globais, a ANVISA pela RDC 528/21, restringiu o uso de CMIT e MIT, sozinhas ou soluções com as duas, para o uso apenas em fórmulas enxaguáveis (ANVISA, 2021). As controvérsias relacionadas à classe das isotiazolinonas também serão discutidas mais adiante (Tópico 4.2.2.).

Além disso, esse trabalho também analisará outra substância que teve o uso destacado no Brasil, mas que, em contraste, não aparece na Figura 1, o triclosan (Tópico 4.2.4.). Esse composto organoclorado que teve uma frequência em lançamentos registrados significativamente alta duas décadas atrás no mercado brasileiro de cosméticos, começa encontrar uma queda em seu uso nos últimos cinco anos.

Vale ressaltar que outra tendência influente atualmente para o comércio em produtos de cuidado pessoal, para além de outras áreas, é a naturalização das fórmulas e o consumo consciente em relação ao contexto ambiental. Consumidores, empresas de produtos acabados e de matérias-primas, dessa forma, tornam-se mais cautelosos na promoção e uso de alguns ingredientes que estão sob investigação de causar impacto ambiental, como por exemplo bioacumulação (AMBERG; FOGARASSY, 2019). É notável que classes de compostos de alguns filtros UV, como as benzofenonas, e conservantes, como o triclosan, passam a ter uma visibilidade prejudicial na promoção de um produto.

Para melhor ilustrar esse aumento na procura de cosméticos possuam menor impacto ambiental, a ferramenta GNPD foi novamente utilizada. Dessa vez, o banco de dados foi filtrado, a nível global, a procura de produtos que contenham declarado em sua embalagem “*enviromental friendly*”. A Figura 3 mostra o considerável aumento no número de lançamentos registrados na plataforma com essa alegação no decorrer das duas primeiras décadas a partir de 2000.

Figura 3 - Número lançamentos resgistrados de produtos que se declaram "enviromental friendly" por ano.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Dessa maneira, é possível inferir que a classe de ingredientes conservantes também sofre influência da tendência de naturalização em formulações. A procura por compostos de origem natural, como alguns ésteres ou glicóis, ou até mesmo óleos e extratos de vegetais com atividade antimicrobiana têm sido de interesse pelo mercado de cosméticos (HALLA et al., 2018).

4.2. Controvérsias relacionadas aos principais conservantes utilizados pelo mercado de cosméticos

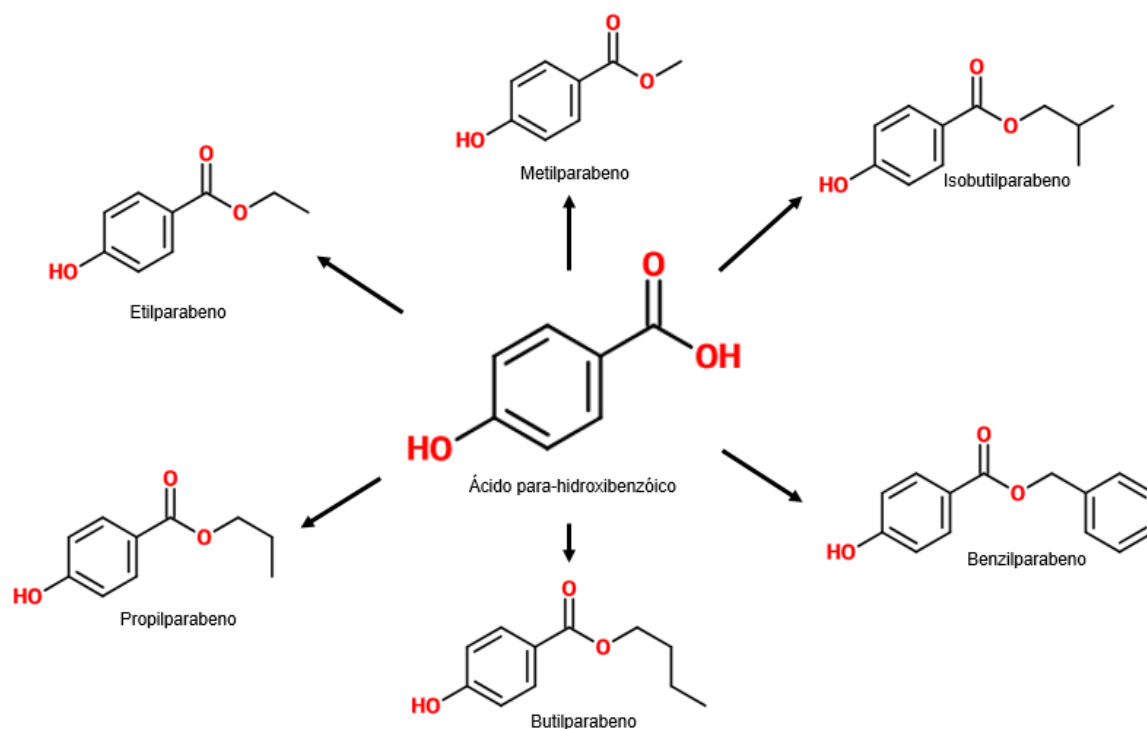
A presente revisão da literatura buscou por dados e informações sobre os conservantes mais utilizados no mercado. Investigando-se os motivos do seu vasto uso, o fato pelo qual alguns se tornaram renegados pelas indústrias e consumidores e caíram em desuso, o estigma colocado sobre algumas classes de conservantes, como os parabenos, está de acordo com o real risco proporcionado pelo seu uso.

4.2.1. Parabenos

Os parabenos são ésteres derivados do ácido para-hidroxibenzoico (APHB) vastamente utilizados pela indústria de cosméticos, alimentos e farmacêutica (STEINBERG,2012). Sua composição química varia conforme a cadeia do substituinte ligado ao ácido para-hidroxibenzeno (Figura 4), sendo os compostos mais conhecidos o metilparabeno, o etilparabeno, o propilparabeno, o butil e isobutilparabeno e o benzilparabeno.

As propriedades físico-químicas dos parabenos são um importante fator na sua vasta utilização. Normalmente, eles são compostos sólidos, no formato de pó, com solubilidade que varia de aquosa a lipofílica. Quanto maior a cadeia do substituinte do ácido, menor a solubilidade em fase aquosa. Além disso, sua produção é relativamente simples e barata (FRANSWAY et al., 2019).

Figura 4 – Estrutura química do ácido para-hidroxibenzoico e os parabenos derivados



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Em relação à eficácia, os parabenos são conhecidos por seu amplo espectro de ação contra fungos e bactérias. Sua ação foi registrada contra bactérias gram negativas, positivas, leveduras e fungos filamentosos (NOWAK; JABŁOŃSKA;

RATAJCZAK-WRONA, 2021). A quantidade máxima de uso permitido pela ANVISA para esse compostos é de 0,14% quando expressos como ácidos e 0,80% quando expressos como sais (BRASIL, 2021). A atividade antimicrobiana aumenta de acordo com o aumento da cadeia alquílica do substituinte, sendo que, quanto maior o número de carbonos da cadeia, maior é também eficácia antifúngica do parabeno (FRANSWAY et al., 2019).

Parabenos foram considerados seguros e vastamente utilizados pela indústria durante muitos anos. As controvérsias e contestações sobre esse uso começaram em 2004, quando Dabre et al. publicou um trabalho indicando o isolamento desses compostos em células tumorosas mamárias. Contudo, por mais que um dos objetivos dos autores desse trabalho seria identificar se o fator que causou essa acumulação foi o uso de cosméticos na região das axilas, não foi possível se confirmar a rota exposição aos parabenos, seja ela oral ou cutânea.

Por outro lado, um fator muito importante a ser analisado no uso tópico de produtos é a capacidade de um ingrediente em causar dermatite de contato. Os parabenos normalmente não são associados a causar esse tipo de alergia (DEZA, GIMÉNEZ-ARNAU, 2017). Um estudo realizado em 2012 mostrou que a frequência de aparecimento de dermatite por contato para parabenos em testes clínicos é relativamente baixa comparada a outros ingredientes cosméticos (WARSHAW et al., 2014).

Um fator de destaque em muitos trabalhos em relação a segurança dessa classe de conservantes é a sua atividade em relação ao sistema endócrino, visto que atividade de disrupção endócrina por químicos pode levar a consequências para o usuário como derregulação hormonal, infertilidade e tumores. Estudos descrevem que parabenos possuem afinidade a receptores de estrogênio, androgênios, progesterona e outros da classe de receptores nucleares de hormônios (NOWAK, JABŁOŃSKA, RATAJCZAK-WRONA, 2021). *In vitro*, foi comprovado que quanto mais a cadeia alifática do parabeno, maior será sua afinidade com o receptor de estrogênio; sendo que, a afinidade do butilparabeno não passa de dez mil vezes menor do o estradiol (ROUTLEDGE et al., 1998), evidenciando assim a baixa afinidade constatada.

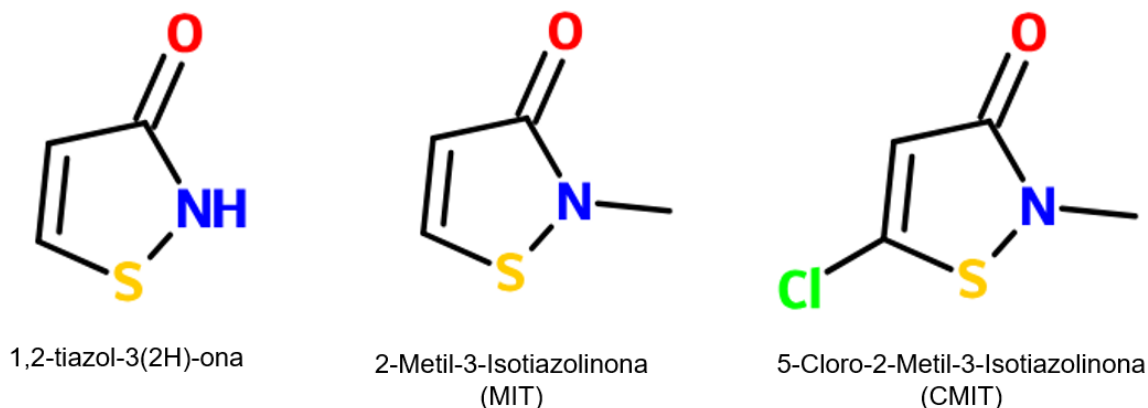
Em suma, o levantamento bibliográfico sobre essa classe de conservantes permitiu a inferência que o uso de parabenos em formulações cosméticas se mostra relativamente seguro, principalmente se tratando daqueles que possuem cadeias alifáticas menores, como os dois mais utilizados pelo mercado: metilparabeno e propilparabeno (PETRIC; RUZIĆ; ZUNTAR, 2021). Infelizmente, o estigma criado pelo mercado e consumidores em cima dessa utilização limitou e diminuiu o número de lançamentos de produtos com essa classe com mostrado nas Figuras 1 e 2 (Tópico 4.1.); o que se mostra como um fator limitador na hora de se estruturar uma formulação, restringindo o uso de moléculas eficientes enquanto a conservação e segurança.

4.2.2. Isotiazolinonas

Conservantes da classe das Isotiazolinonas são ingredientes utilizados em uma grande gama de produtos, variando desde aplicações industriais, utilização pela indústria de tintas, de produtos de limpeza até o uso em cosméticos (KIM et al., 2019). Esses compostos são derivados heterocíclicos da 1,2-tiazol-3(2H)-ona (Figura 5), cujo mecanismo de ação se baseia na unidade reativa de enxofre, capaz de oxidar resíduos tióis de proteínas e enzimas, permitindo uma ação de amplo espectro contra fungos e bactérias (STEINBERG, 2012).

Comercialmente, as isotiazolinonas mais utilizadas pela indústria cosmética são a 2-metil-3-isotiazolinona (MIT) e a 5-cloro-2-metil-3-isotiazolinona (CMIT), geralmente associadas em uma mistura de 1:3 em *blends* prontos para utilização no produto (STEINBERG, 2012). A utilização dessa combinação fornece uma sinergia de alta eficiência e amplo espectro, sendo assim, utilizada em baixas concentrações na formulação.

Figura 5 - Estrutura química do 1,2-tiazol-3(2H)-ona, MIT e CMIT.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Estudos clínicos e em animais mostraram que a MIT e a CMIT podem ser causadores de alergia de contato; sendo que em 1987, um estudo com animais comprovou que a CMIT tem um maior potencial com alérgeno devido à presença do átomo de cloro na estrutura da molécula (BRUZE, 1987; HERMAN et al., 2019). Entretanto, atividade da MIT em causar também sensibilização não pode ser subestimada, pois estudos posteriores também mostraram essa molécula como um forte sensibilizante (ROBERTS, 2013; BASKETTER, 2016).

O grupo norte americano de dermatite por contato (North American Contact Dermatitis Group – NACDG) registrou dados de 2009 a 2010 que mostravam a frequência de 2,5% de reações positivas de 4302 pacientes testados para reação à mistura de CMIT/MIT a 100 ppm (WARSHAW, 2012). Tal fator, contribuiu para que em 2013, a MIT fosse eleita como alérgeno do ano pela American Contact Dermatitis Society (ACDS) (CASTANEDO-TARDANA; ZUG, 2013).

Dessa forma, ao ser analisar o uso das isotiazolinonas em cosméticos, faz-se importante destacar as questões regulatórias que acompanham as descobertas relacionadas a elas. Em 1989, o comitê europeu recomendou o uso de CMIT/MIT na concentração de até 15 ppm para uso em cosméticos enxaguáveis e *leave-on*; e a partir de 1992 essa concentração foi reduzida pela metade para produtos não enxaguáveis pelo mesmo conselho (UNIÃO EUROPEIA, 1992). Com as recentes descobertas, em 2017, o uso de MIT em produtos não enxaguáveis foi totalmente restringindo, sendo que sua aplicação em enxaguáveis ficou restrita a 15 ppm, com

rotulagem indicando a presença dessa substância no produto (UNIÃO EUROPEIA, 2021). Já no Brasil, tal restrição aconteceu pela ANVISA em 2021, com elaboração da RDC 528/21, em que o uso de MIT ou CMIT, juntos ou separados, também está restrito ao uso em cosméticos enxaguáveis em concentração de 15 ppm. As recomendações previstas na RDC entrarão em vigor a partir de 2024 (BRASIL, 2021).

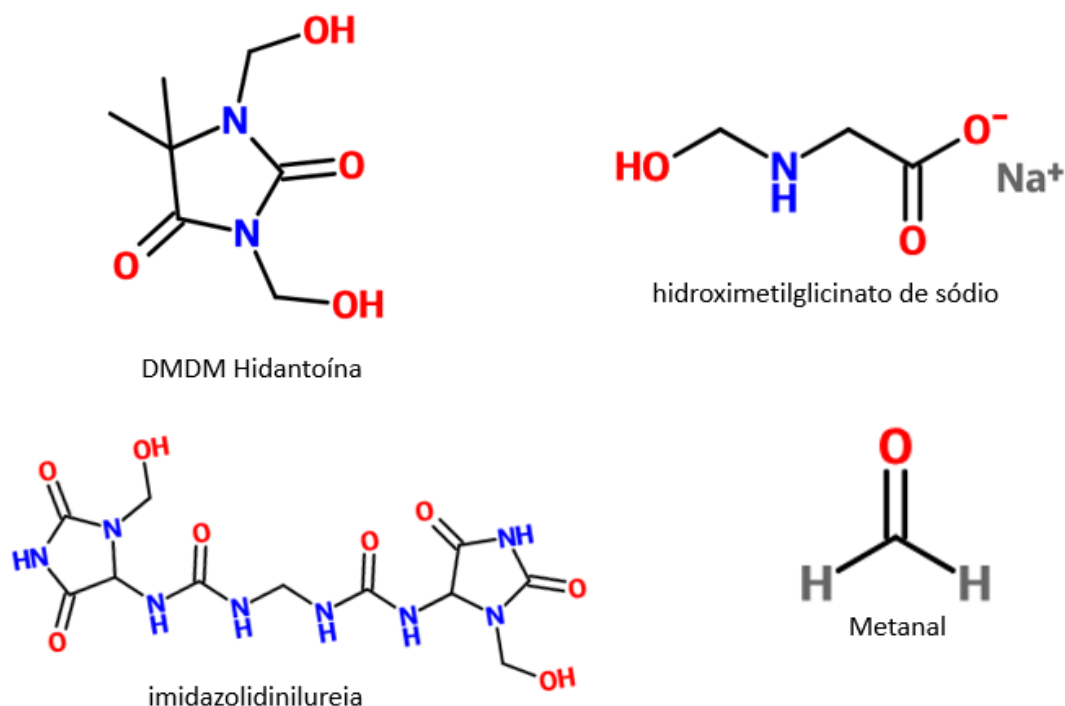
Em resumo, ao se tratar da utilização das isotiazolinonas em formulações cosméticas, o grande destaque se encontra no uso da metil e clorometilisotiazolinona. Essas moléculas possuem grande eficiência como antimicrobianos, sendo aplicados em concentrações extremamente baixas. Contudo, sua atividade como sensibilizantes restringiu seu uso em produtos que ficam em contato direto com a pele, por questão de segurança.

4.2.3. Liberadores de formaldeído

O Formaldeído, quimicamente representado pelo metanal (Figura 6), se apresenta com um gás reativo, capaz de formar hidrato na presença de água. Esse composto tem atividade em reagir com proteínas e enzimas, levando a desnaturação, causar danos ao DNA, além da interação com a estrutura de membranas celulares (STEINBERG, 2012). Dessa maneira, foi observado que o formaldeído e moléculas capazes de reagirem e liberarem essa substância, possuem uma considerável atividade antimicrobiana, principalmente relacionado a bactérias.

Dessa forma, essa classe de conservantes inclui várias substâncias que possuem a função N-metilol em sua estrutura química, que na presença de solventes polares, são capazes de atuar como doadores de formaldeídos (HRÁDKOVÁ; KUMHEROVÁ; ŠMIDRKAL, 2021). Essa reação ocorre de maneira graduada, temporalmente, e sua eficiência varia conforme a estrutura e natureza da substância do liberador escolhida. Comercialmente, os compostos mais comercializados dessa classe são: imidazolidinilureia, diazolidinilureia, hidroximetilglicinato de sódio, quaternium-15 e DMDM hidantoína.

Figura 6 – Estrutura do metanal e de algumas substâncias liberadoras de formaldeído.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A capacidade, taxa e eficiência de liberação do formaldeído pelos compostos dessa classe são multifatoriais. O C. Lv et. al analisaram (2015) a reação de liberação por oito diferentes compostos, incluindo o quaternium-15, a imidazolidinilureia, a diazolidinilureia e a DMDM hidantoína. A quantificação de formaldeído liberado no meio se deu através de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência. Entre as quatro moléculas destacadas, a maior liberação se deu pela diazolidinilureia, sendo em pH mais altos, essa reação acontecia com maior eficiência (LV; HOU; XIE; CHENG; 2015). Dados da literatura mostram que a diazolidinilureia pode ser um sensibilizante mais potente que a imidazolidinilureia, contudo seu uso em produtos de consumo é consideravelmente menor (GOOSSENS; AERTS, 2022).

As controvérsias relacionadas a classe de liberadores de formaldeído estão muito ligadas a capacidade destes em causar dermatite por contato. Um estudo publicado na Espanha em 2020 mostrou que, entre o período de Janeiro a Dezembro de 2017, entre 4088 pacientes testados, obteve-se uma frequência de 1,7% de respostas positivas à quatro compostos testados: quaternium-15, imidazolidinilureia, diazolidinilureia e bronopol (SANZ-SÁNCHEZ et al., 2020).

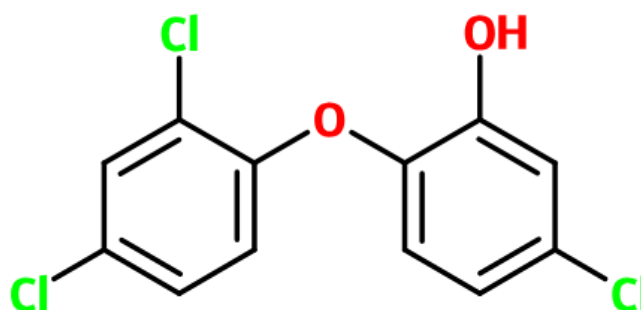
4.2.4. Conservantes halogenados e triclosan

Conservantes halogenados possuem uma boa atividade microbiana, principalmente ao se tratar de fungos (STEINBERG,2012). Essa categoria engloba uma vasta gama de compostos ativos de diferentes mecanismos de ação.

Por possuírem uma boa atividade antifúngica, agindo também contra fungos filamentosos, alguns conservantes clorados como o triclosan, o triclorocarban e climbazol também são utilizados em cosméticos anticaspa pela capacidade de controle da população do fungo causador *Malassezia sp.* (STEINBERG,2012).

Descoberto na década de 60, o Triclosan, ou 5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol (Figura 7), é um composto orgânico de baixa solubilidade em água. Vastamente utilizado em cosméticos com o *claim* de anticaspa e antimicrobiano, seu mecanismo de ação envolve interação com a síntese de ácidos graxos por microrganismos, alterando a integridade da membrana celular e causando estresse oxidativo (ALFHILI; LEE, 2019).

Figura 7 – Estrutura química do Triclosan



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

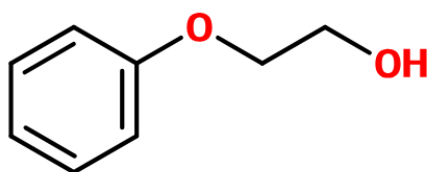
Uma preocupação muito associada ao uso do triclosan pelo mercado é o impacto causado em relação à resistência bacteriana. Em uma pesquisa com 724 isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* de hospitais, 3% destes se mostraram com susceptibilidade reduzida para o triclosan (CHEN et al., 2009). Dos mecanismos de resistências estudados pode-se citar alterações na permeabilidade desse composto na membrana, bombas de efluxo e modificação no sítio de ação da enzima alvo desse composto (CAREY; MCNAMARA, 2014). Ademais, estudos indicam que

esse ativo antimicrobiano também pode atuar como disruptor endócrino, interagir com o sistema cardiovascular e funcionalidade da tireoide. Contudo, apesar desses resultados serem bastante claros em modelos animais, em humanos, devido a maior complexidade de condução de investigações, a exposição a menores concentrações do compostos, essas afirmações se apresentam inconclusivas e precisam de mais estudos futuros (MARQUES; MARIANA; CAIRRAO, 2022).

4.2.5. Alcoois e fenoxietanol

Compostos orgânicos com grupos hidroxilas (-OH) podem apresentar propriedades moderadas de ação antimicrobiana. O fenoxietanol (Figura 05), por exemplo, tem como mecanismo de ação desestabilizar a membrana celular de fungos e principalmente bactérias, através de sua capacidade de interagir com ambas as partes hidro e lipofílicas dos fosfolipídios (STEINBERG,2012).

Figura 8 – Estrutura química do fenoxietanol.



Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Por possuir uma atividade antimicrobiana mais branda, esse conservante normalmente é utilizado em concentrações maiores, sendo permitido em até 1% pela RDC 528/21 da ANVISA (BRASIL, 2021). A relativa segurança no uso desse composto permite a utilização dessas concentrações sem gerar reações consideráveis ao consumidor. O fenoxietanol é considerado um sensibilizante muito raro quando utilizado abaixo do limite indicado, sendo que efeitos adversos sistêmicos observados em animais só foram registrados em concentrações muito maiores do que a exposição normal pelo uso de um produto cosmético (DRÉNO et al., 2019).

4.3. As novas tecnologias em conservação de produtos cosméticos

4.3.1. Multifuncionalidade e Boost de conservação

No mercado de cosméticos, e também na indústria de alimentos, a tendência de lançamento de produtos com a descrição livre de conservantes (ou *preservative free*) tem ganhado espaço atualmente.

Para uma formulação de cuidado pessoal, é possível realizar tal alegação quando em sua composição não há nenhum ingrediente listado como conservante pela RDC 528/21. Garantir a segurança microbiológica dessas formulações passa a ser um desafio para o formulador, que então procura estratégias como embalagens especializadas, produtos herméticos de uso único, e a adição de *boosters* de conservação.

Esses compostos são substâncias que possuem propriedades antimicrobianas, contudo apresentam também outras vantagens na sua utilização como atividade antioxidante, hidratação, função como solubilizante, atuação como tensoativo, entre outras (HERMAN, 2019). Dessa maneira, esses ingredientes com multifuncionalidade, que não estão listados como conservantes pelas agências regulatórias, ajudam a controlar o crescimento de fungos e bactérias em formulações classificadas livre de conservantes.

Usualmente, para garantir a segurança desses produtos nomeados como livres de conservantes, o uso desses *boosters* é associado ao controle de outras características intrínsecas de sua estrutura da formulação, como a atividade de água, o pH e a presença ou não de agentes quelantes. Essa sistemática atualmente utilizada na indústria de cosméticos foi inspirada pelo conceito criado na indústria de alimentos de Tecnologia de Barreira (*Hurdle Technology*), em que o controle dos fatores intrínsecos citados somado a fatores extrínsecos como embalagem e armazenamento permite inibir o crescimento e a sobrevivência de microrganismos indesejados, como bactérias, fungos e leveduras, bem como a deterioração do produto (VARVARESOU et al., 2009).

Esses nomeados *boosters* envolvem uma gama de substâncias, entre elas, estão os glicóis, ou dióis, que são compostos que possuem dois grupos hidroxilas ligados a sua cadeia. Em 2015, um grupo demonstrou que o propilenoglicol a 5% em

uma formulação oral teve uma performance comparável ao metilparabeno a 0,4% e ao propilparabeno a 0,4% em testes desafio (DE SPIEGELEER et al., 2006). Outro grupo testou a performance do caprilil glicol, ou 1,2-octanediol, em um teste de desafio em uma emulsão óleo em água a 0,5, 1,0 e 1,5%; e como resultado observaram que na concentração mínima de 0,5% houve uma inibição após sete dias da população de *E. Coli*, *P. aeruginosa*, *S. Aureus* e *C. Albicans* (LAWAN e KANLAYAVATTANAKUL, 2009). Quanto à segurança desses compostos, em 2009, um estudo de hipersensibilidade conduzido com 15% de uma mistura com 1,2-hexanediol e 1,2-octanediol (concentração 20 vezes maior ao habitualmente utilizado em cosméticos) submetido a 205 pacientes teve como resposta positiva para apenas um voluntário (LEVY, DULICHAN e HELMAN, 2009), demonstrando assim uma relativa segurança quanto o potencial alérgico dessa classe.

O óxido de zinco é um composto vastamente utilizado em formulações tópicas, sendo encontrado em protetores solares, atuando como filtro físico para radiação UV, e pomadas para atrito e assadura, atuando como agente protetor para pele. Um estudo investigou a atividade antimicrobiana de cátions Zn^{2+} liberados pela dissolução do óxido de zinco na formulação. Através de um teste de desafio, foi observado que a 1% houve inibição de crescimento bacteriano, porém não fúngico, mesmo em concentrações maiores como 8% (PASQUET et al., 2014).

Ácidos graxos e seus ésteres de associação com glicerina ou propilenoglicol, além de conferirem emoliência e estrutura em formulações cosméticas, também apresentaram atividade antimicrobiana (HERMAN, 2019). Gliceril caprilato tem sido eficazmente utilizado como agente antimicrobiano em concentrações de 0,5 a 1% para a conservação de formulações como emulsões óleo em água e xampus (MANNING e ORAWSKI, 2005). Investiga-se que o mecanismo de ação desses compostos se baseia na desestabilização a membrana celular dos microrganismos.

Em suma, a utilização dos *boosters* de conservação é vista como algo positivo para a indústria de cosméticos. Considerar a Tecnologia de barreira e atividade de outros ingredientes da formulação sobre a preservação da fórmula pode ajudar na redução ou substituição no uso de conservantes.

4.3.2. Derivados de extratos e óleos vegetais

O uso de ingredientes naturais derivados de vegetais sempre foi visto com bons olhos pelo mercado produtos de cuidados pessoais, porém, atualmente, essa demanda se intensificou. Extratos e óleos vegetais são usados em cosméticos com uma variedade de funções, como em ingredientes funcionais, ajudando na emoliência, dispersão de partículas como pigmentos e filtros UV; em ativos para pele e cabelo com função calmante, antioxidante, reparação danos, entre outros. No âmbito da conservação de produtos, esses derivados de vegetais são as alternativas mais estudadas para a substituição dos conservantes sintéticos, como os parabenos e fenoxietanol, devido a presença de compostos com atividade antimicrobiana como polifenóis, flavonoides e óleos essenciais (HYLDGAARD, MYGIND; MEYER, 2012).

Em 2018, um grupo de pesquisa coreano publicou sobre os efeitos antimicrobianos de dois extratos: *Lonicera japonica* e *Magnolia obovata* e seus potenciais como precursores de conservantes naturais (LEE; LEE; PARK, 2018). Essas duas plantas de uso tradicional na medicina oriental foram extraídas com etanol e o produto foi caracterizado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência para a análise dos principais componentes antimicrobianos presentes. Para a *L. japonica*, duas principais substâncias foram caracterizadas: ácido cafeico e luteolina, em que este apresentou uma CIM comparável ao metilparabeno para *S. Aureus* e *P. aureginosa*, enquanto aquela apresentou uma CIM menor que o metilparabeno para todos os microrganismos testados (*S. Aureus*, *P. aureginosa*, *E. Coli*, *C. albicans* e *A. Brasiliensis*). Já para a *M. obovata*, a ação antimicrobiana se dá graças ao efeito sinérgico entre dois compostos: magnolol e honokiol, que apresentaram uma CIM menor ou igual ao metilparabeno para *S. Aureus*, *P. aureginosa*, e *A. Brasiliensis*. O grupo ainda observou um efeito sinérgico do uso combinado dos dois extratos em uma análise de taxa de morte para o *Bacillus subtilis*.

Outra planta derivada da medicina chinesa, a *Schisandra chinensis*, também teve o potencial antimicrobiano de seu extrato testado em um teste de desafio para *E. coli* em uma emulsão óleo em água (CUI et al., 2019), tendo uma redução considerável na carga microbiana em UFC/g a partir de 0,25% de concentração no produto.

Em suma, a utilização de extratos e o isolamento de compostos bioativos caracterizados a partir deles são ferramentas cada vez mais procuradas por empresas

que comercializam conservantes. Dessa maneira, podendo garantir no final da cadeia de produção uma maior naturalidade e sustentabilidade no mercado de cosméticos.

4.3.3. Nanotecnologia

A nanotecnologia, um campo interdisciplinar na fronteira entre a ciência e a engenharia, representa uma revolução científica e tecnológica que se baseia na manipulação de materiais e sistemas em escalas nanométricas. A FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, define nanomateriais como substâncias que possuem pelo menos uma dimensão na escala de 1 nanômetro (nm) a 100 nm, ou que demonstram propriedades físicas, químicas ou efeitos biológicos relacionados a seu tamanho, podendo ter dimensões de até 1000 nm em uma de suas direções. Essa definição é essencial para regulamentar o uso de nanomateriais em produtos, permitindo a avaliação de seus potenciais impactos em termos de segurança e eficácia. (FDA, 2011).

Para indústria de cosméticos, a nanotecnologia se apresenta como uma ferramenta promissora, por exemplo, para ajudar no carregamento de ativos para pele e cabelo, melhorando sua penetração no tecido alvo, para melhora da estabilidade de ingredientes mais sensíveis, para o desenvolvimento de filtros de radiação UV de origem mineral como o óxido de zinco, para diminuir a incompatibilidade entre ingredientes da formulação, entre outros. No âmbito do desenvolvimento e aplicação de conservantes, a atividade antimicrobiana de algumas nanopartículas é bem reconhecida (HERMAN, 2019). A nanotecnologia pode influir na liberação desses conservantes na formulação, na diminuição da concentração necessária para ação e na redução da irritação causada.

Em 2022, um grupo de pesquisa espanhol desenvolveu uma nanopartícula de quitosana carregada de um terpeno extraído naturalmente de sementes de *Nigella sativa* para testar sua capacidade como conservante antimicrobiano em formulações cosméticas (MONDÉJAR-LÓPEZ et al., 2022). O nanomaterial obtido possuía um tamanho médio que variava de 48,6 a 63,4 nm e potencial zeta de +23.9 a +49.8 mV. A concentração inibitória mínima (CIM) da formulação obtida foi testada para cinco microrganismos em comparação a CIM do terpeno livre. O grupo observou que para as bactérias *E. Coli*, *P. Aeruginosa* e *S. Aureus* a CIM do nanomaterial em comparação ao terpeno não nano reduziu de 1000 µg/ml para 292, 417 e 333 µg/ml

respectivamente. Enquanto isso, para os fungos *C. albicans* e *A. brasiliensis*, não houveram grandes diferenças entre as CIM observadas, visto que o terpeno livre já possuía certa atividade contra esses microrganismos. O trabalho também apresenta um teste de desafio para esses cinco microrganismos de uma emulsão não-iônica com 0,5% desse nanomaterial aplicado; e observou-se a redução da população de *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* e *A. brasiliensis* a 0 UFC/g, enquanto que para *P. aeruginosa* foi descrito um efeito bacteriostático. Dessa forma, pode-se inferir que nesse caso, a aplicação da nanotecnologia se mostrou eficiente em criar um produto estável, de alta naturalidade e com uma decente atividade antimicrobiana.

O mesmo grupo publicou em 2021 o desenvolvimento de outro conservante, sendo este uma nanopartícula de prata carregada com um extrato da folha de *Iris tuberosa* (MONDÉJAR-LÓPEZ, et al. 2021). As CIM obtidas para essa nanopartícula variaram de 14,1 µg/mL contra *P. aeruginosa*, *S. aureus* e *A. brasiliensis* a 66,7 µg/ml em *C. albicans*. Um teste de desafio também foi realizado para uma emulsão óleo em água aplicada com 0,007% do nanomaterial, e identificou-se uma redução a 0 UFC/g para cinco microrganismos testados a partir da segunda semana do teste.

Tendo em vista os dois exemplos de desenvolvimento, pode-se inferir que a nanotecnologia pode ser uma aliada no desenvolvimento de ingredientes conservantes de formulações com uma alta naturalidade, além da segurança e eficácia.

4.3.4. Peptídeos antimicrobianos

Peptídeos antimicrobianos (PAM) são compostos produzidos por diferentes organismos como animais, plantas e fungos e bactérias como parte de um sistema de defesa contra infecções e invasões. Compostos por pequenas cadeias de diferentes aminoácidos, esses peptídeos possuem a capacidade de destruírem a membrana de microrganismos e induzirem a lise de células de bactérias, fungos e vírus (MANI et al., 2006). Pela indústria cosmética, a utilização desses peptídeos começam a ganhar destaque quanto a função de ativo antimicrobiano para pele e também na conservação de formulações.

Yun, Min e Lee (2020) publicaram sobre um peptídeo sintético derivado de um peptídeo antimicrobiano humano e sua potencial atividade como conservante em formulações cosméticas. A CIM observada pelo para bactérias gram-negativas foi de 1,6 µg/ml, para gram-positivas foi de 3,2 µg/ml e para *C. albicans* (levedura) foi de

12,8 µg/ml; em contrapartida, a CIM testada para o metilparabeno nos mesmos microrganismos não foi menor que 205 µg/ml. Para apresentar aplicabilidade em formulações cosméticas, o peptídeo também foi submetido à uma solução contendo um umectante e goma e sua atividade foi testada contra dois microrganismos: *S. aureus* e *E. coli*, mostrando uma inibição a partir de 100 µg/ml e 25 µg/ml respectivamente.

Isso posto, é possível avaliar que peptídeos antimicrobianos podem ser uma opção viável como conservantes de formulações cosméticas, apresentando maior segurança pela baixa toxicidade para células humanas.

5. CONCLUSÃO

Devido à complexidade das formulações cosméticas e à importância de evitar a proliferação microbiana, a preservação dos produtos é crucial. Os conservantes desempenham um papel vital nesse aspecto, garantindo a segurança do consumidor e a durabilidade dos produtos nas prateleiras. No entanto, a escolha e aplicação dos conservantes devem ser cuidadosas, pois eles são ativos biológicos e podem apresentar riscos como toxicidade e irritação. O mercado de cosméticos está se tornando mais criterioso na escolha de conservantes, com substâncias como isotiazolinonas, triclosan e liberadores de formaldeído sendo reduzidas devido a preocupações com reações adversas. Mesmo os parabenos, embora careçam de evidências de impactos significativos no organismo em comparação com outras classes, também estão enfrentando uma redução na utilização devido a preocupações crescentes.

No atual cenário em que os consumidores buscam segurança, sustentabilidade e eficácia nos produtos, a indústria de cosméticos está focada em encontrar conservantes que atendam a essas demandas. Isso leva à pesquisa de novas classes de compostos, como os *boosters* de preservação, que não apenas garantem a conservação, mas também oferecem benefícios adicionais. Ingredientes naturais e a nanotecnologia estão ganhando destaque na busca por conservantes microbiologicamente seguros. A pesquisa e o desenvolvimento de alternativas

seguras e eficazes para a preservação de produtos cosméticos são fundamentais para criar produtos alinhados com as expectativas do consumidor consciente.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMBERG, N.; FOGARASSY, C. Comportamento do consumidor verde no mercado de cosméticos. **Resources**, v. 8, n. 3, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/resources8030137>. Acesso em: 06 de agosto de 2023.

ALFHILI, M. A.; LEE, M. H. Triclosan: An update on biochemical and molecular mechanisms. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2019. Hindawi Limited. DOI: 10.1155/2019/1607304.

BASKETTER, D. Skin sensitisation, adverse outcome pathways and alternatives. In: **Alternatives to Laboratory Animals**, v.44, p.431–436, 2016.

BEENE, K. M.; SCHEMAN, A.; SEVERSON, D.; REEDER, M. J. Prevalence of Preservatives Across All Product Types in the Contact Allergen Management Program. **Dermatitis**, v. 28, p. 81–87, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 29, de 01 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, DF, 30 jun. 2012. Seção 1, p. 38. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3285739/RDC_29_2012_.pdf/c74fbb1a-c98b-4899-81ae-7ad9e18d807e. Acesso em: 06 de agosto de 23.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 528, de 30 de março de 2021**. Dispõe sobre os ingredientes e os rótulos de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes destinados ao público infantil e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 31 mar. 2021. Seção 1, p. 82. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5284308/RDC_528_2021_.pdf/b5f44e81-46ca-4eb5-a5f9-8e84ed067400. Acesso em: 06 de agosto de 23.

BRUZE, M.; FREGERT, S.; GRUVBERGER, B.; PERSSON, K. Contact allergy to the active ingredients of Kathon CG, in the guinea pig. Estocolmo: **Acta Dermatovenerologica**, v. 67, p. 315-320, 1987.

CAREY, D. E.; McNAMARA, P. J. The impact of triclosan on the spread of antibiotic resistance in the environment. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, n. DEC, 2014. DOI: 10.3389/fmicb.2014.00780.

CASTANEDO-TARDANA, M. P.; ZUG, K. A. Methylisothiazolinone. **Dermatitis**, v. 24, n. 1, p. 2-6, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DER.0b013e31827edc73>. Acesso em: 17 de agosto de 2023.

CHEN, Y.; PI, B.; ZHOU, H.; YU, N.; LI, L. Triclosan resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Journal of Medical Microbiology**, v. 58, n. 8, p. 1086-1091, 2009. DOI: 10.1099/jmm.0.008524-0.

CHOI, Y. H.; KIM, S. E.; LEE, K. H. Changes in consumers' awareness and interest in cosmetic products during the pandemic. **Fashion and Textiles**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40691-021-00271-8>. Acesso em: 05 de agosto de 2023.

CUI, S. M.; LI, T.; WANG, Q.; HE, K. K.; ZHENG, Y. M.; LIANG, H. Y.; SONG, L. Y. Antibacterial Effects of Schisandra chinensis Extract on *Escherichia coli* and its Applications in Cosmetic. **Current Microbiology**, v. 77, n. 5, p. 865-874, 2020. DOI: 10.1007/s00284-019-01813-6.

DARBRE, P. D., ALJARRAH, A., MILLER, W. R., COLDHAM, N. G., SAUER, M. J., & POPE, G. S. Concentrations of Parabens in human breast tumours. **Journal of Applied Toxicology**, v. 24, p. 5-13, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jat.958>. Acesso em: 20 de agosto de 2023.

DE SPIEGELEER, B.; WATTYN, E.; SLEGERS, G.; VAN DER MEEREN, P.; VLAMINCK, K.; VAN VOOREN, L. The importance of the cosolvent propylene glycol on the antimicrobial preservative efficacy of a pharmaceutical formulation by DOE-ruggedness testing. **Pharm Dev Technol**, v. 11, n. 3, p. 275-84, 2006. DOI: 10.1080/10837450600767342.

DEZA, G.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. M. Allergic contact dermatitis in preservatives: Current standing and future options. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 17, n. 4, p. 263-268, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000373>. Acesso em: 04 de agosto de 2023.

DRÉNO, B.; ZUBERBIER, T.; GELMETTI, C.; GONTIJO, G.; MARINOVICH, M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, Nov, v. 33, Suppl 7, p. 15-24, 2019. DOI: 10.1111/jdv.15944.

FARMACOPÉIA EUROPÉIA, 7 Ed., p. 505, 2010.

FASSIHI, R. **Preservation and Microbiological Attributes of Nonsterile Pharmaceutical Products**. Block, In: Disinfection, Sterilization, and Preservation, 2001, Filadélfia, Ed. 5.

FDA FDA, **Guidance for Industry Considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology**. In: Biotechnol. Law Rep., 2011, v. 30, p. 613-616, 2011. DOI: 10.1089/blr.2011.9814.

FRANSWAY, A. F. et al. Parabens. **Dermatitis**, v. 30, n. 1, p. 3-31, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000429>. Acesso em: 20 de agosto de 2023.

GOOSSENS, A.; AERTS, O. **Contact allergy to and allergic contact dermatitis from formaldehyde and formaldehyde releasers: A clinical review and update.** **Contact Dermatitis**, v. 87, n. 1, p. 20-27, 2022. John Wiley and Sons Inc. DOI: 10.1111/cod.14089.

HALLA, N.; FERNANDES, I. P.; HELENO, S. A.; COSTA, P.; BOUCHERIT-OTMANI, Z.; BOUCHERIT, K.; RODRIGUES, A. E.; FERREIRA, I. C. F. R.; BARREIRO, M. F. Cosmetics preservation: A review on present strategies. **Molecules**, v. 23, n. 7., 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules23071571>. Acesso em: 12 de agosto de 2023.

HAMILTON, T., DE GANNES, G. C Allergic contact dermatitis to preservatives and fragrances in cosmetics. *Skin Therapy Lett*, v. 16, p. 1-4, 2011. PMID: 21611680.

HERMAN, A.; AERTS, O.; DE MONTJOYE, L.; TROMME, I.; GOOSSENS, A.; BAECK, M. **Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update.** In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Vol. 33, n. 2, p. 267–276, 2019. Blackwell Publishing Ltd. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdv.15267>. Acesso em: 15 de agosto de 2023.

HERMAN, A. Antimicrobial Ingredients as Preservative Booster and Components of Self-Preserving Cosmetic Products. **Current Microbiology**, v. 76, Ed. 6, p. 744–754, 2019.

HRÁDKOVÁ, I.; KUMHEROVÁ, M.; ŠMIDRKAL; J. Preservatives. **Cosmetics Chemicke Listy**, v. 115, p. 554–556, 2021.

HYLDGAARD, M.; MYGIND, T.; MEYER, R. L. Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. **Frontiers in Microbiology**, Jan 25, v. 3, p. 12, 2012. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00012.

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, n. 2, p. 103–117, 2019. Korean Society of Toxicology. Disponível em: <https://doi.org/10.5487/TR.2019.35.2.103>.

LAWAN, K.; KANLAYAVATTANAKUL, M.. Antimicrobial efficacy of caprylyl glycol and ethylhexylglycerine in emulsion. **J Health Res**, v. 23, 2009.

LEE, Y. S.; LEE, Y. J.; PARK, S. N. Synergistic antimicrobial effect of *Lonicera japonica* and *Magnolia obovata* extracts and potential as a plant-derived natural preservative. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 28, n. 11, p. 1814–1822, 2018. DOI: 10.4014/jmb.1807.07042.

LEVY, S. B.; DULICHAN, A. M.; HELMAN, M. Safety of a preservative system containing 1,2-hexanediol and caprylyl glycol. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 28, n. 1, p. 23-24, 2009.

LV, C.; HOU, J.; XIE, W.; CHENG, H. Investigation on the Formaldehyde Release from Preservatives in Cosmetics. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, n. 5, p. 474-478, 2015. DOI: 10.1111/ics.12212.

MANI, R.; CADY, S. D.; TANG, M.; WARING, A. J.; LEHRER, R. I.; HONG, M. Membrane-dependent oligomeric structure and pore formation of alpha-hairpin antimicrobial peptide in lipid bilayers from solid-state NMR. Disponível em: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0605079103. Acesso em: 05 de setembro de 2023.

MANNING, M.; ORAWSKI, P. Food grade esters used as personal care antimicrobials. **Cosmetics and Toiletries**, v. 120, p. 63-68, 2005.

MARQUES, A. C.; MARIANA, M.; CAIRRAO, E. Triclosan and Its Consequences on the Reproductive, Cardiovascular and Thyroid Levels. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms231911427>. Acesso em: 06 de agosto de 2023.

MONDÉJAR-LÓPEZ, M.; LÓPEZ-JIMÉNEZ, A. J.; ABAD-JORDÁ, M.; RUBIO-MORAGA, A.; AHRAZEM, O.; GÓMEZ-GÓMEZ, L.; NIZA, E. Biogenic silver nanoparticles from iris tuberosa as potential preservative in cosmetic products. **Molecules**, v. 26, n. 15, 2021. DOI: 10.3390/molecules26154696.

MONDÉJAR-LÓPEZ, M.; LÓPEZ-JIMÉNEZ, A. J.; GARCÍA MARTÍNEZ, J. C.; AHRAZEM, O.; GÓMEZ-GÓMEZ, L.; NIZA, E. Thymoquinone-Loaded Chitosan Nanoparticles as Natural Preservative Agent in Cosmetic Products. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, 2022. DOI: 10.3390/ijms23020898.

MULKIDJANIAN, A. Y.; HEBERLE, J.; CHEREPANOV, D. A. Protons interfaces: implications for biological energy conversion. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1757, p. 913-930, 2006.

NOWAK, K.; JABŁOŃSKA, E.; RATAJCZAK-WRONA, W. Controversy around parabens: Alternative strategies for preservative use in cosmetics and personal care products. **Environmental Research**. v. 198. Academic Press Inc., 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110488>. Acesso em: 12 de agosto de 2023.

PASQUET, J.; CHEVALIER, Y.; COUVAL, E.; BOUVIER, D.; NOIZET, G.; MORLIÈRE, C.; BOLZINGER, M. A. Antimicrobial activity of zinc oxide particles on five micro-organisms of the Challenge Tests related to their physicochemical properties. **International Journal of Pharmaceutics**, Jan 2, v. 460, n. 1-2, p. 92-100, 2014. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.10.031.

PETRIC, Z., RUZIĆ, J., & ZUNTAR, I. The controversies of parabens - an overview nowadays. **Acta Pharmaceutica**, Ed. 71, pp. 17–32, 2021. Sciendo. Disponível em: <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0001>. Acesso em: 12 de agosto de 2023.

REIGER, M.M. **Harry's Cosmeticology**. 8. ed. Gloucester: Chemical Publishing Co., 2000.

ROBERTS, D. W. Methylisothiazolinone is categorized as a strong sensitizer in the Murine local lymph node assay. **Contact Dermatitis**, v.69, p. 261–262, 2013.

ROUTLEDGE, E. J.; PARKER, J.; ODUM, J.; ASHBY, J.; SUMPTER, J. P. Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. The inadvertent estrogenicity of certain synthetic chemicals, and their subsequent effects on the endocrine system of humans. **Toxicologia Aplicada e Farmacologia**, v. 153, 1998 p.12- 19, 1998.

SANZ-SÁNCHEZ, T.; GARCÍA, P. M.; SILVESTRE SALVADOR, J. F.; MENDAZA, F. H.; GUIJARRO, S. C.; PÉREZ, R. G.; PASTOR-NIETO, M. A.; GATICA ORTEGA, M. E.; NINET, V. Z.; REDONDO, V. F.; GARCÉS, M. H.; BORREGO, L.; SERNA, M. R.; SÁNCHEZ-PEDREÑO, GUILLÉN P.; GONZÁLEZ, I. R.; CARRILLO, J. M. C.; PÉREZ, J. S.; ARNAU, A. M. G. Contact Allergy to Formaldehyde Releasers: Prospective Multicenter Study. *Contact Dermatitis*, Mar, v. 82, n. 3, p. 173-175, 2020. DOI: 10.1111/cod.13417. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31617596.

SCHEINMAN, P. L., VOCANSON, M., THYSSEN, J. P., JOHANSEN, J. D., NIXON, R. L., DEAR, K., BOTTO, N. C., MOROT, J., & GOLDMINZ, A. M. Contact dermatitis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 7, p. 38, 2021. DOI: 10.1038/s41572-021-00271-4. PMID: 34045488.

SHEKHAR, S., SOOD, S., SHOWKAT, S., LITE, C., CHANDRASEKHAR, A., VAIRAMANI, M., BARATHI, S., & SANTOSH, W. Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. **General and Comparative Endocrinology**, v. 241, p. 100–107, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2016.05.025>. Acesso em: 18 de agosto de 2023.

SOLIS, E. Mintel Global New Products Database (GNPD). **Journal of Business and Finance Librarianship**, v.. 21, n.1, p. 79–82, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1080/08963568.2016.1112230>.

STEINBERG, D. C. **Preservatives for Cosmetics**, 3 ed. Carol Stream, IL: Allured Business Media, 2012.

TIAN, Y.; YANG, B. Phenolic compounds in Nordic berry species and their application as potential natural food preservatives. **Food Science and Nutrition**, v. 63, p. 345-377, 2023. DOI: 10.1080/10408398.2021.1946673.

UNIÃO EUROPEIA. Regulamento (UE) nº 358/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de abril de 2014, que altera o Regulamento (CE) nº 1223/2009 do

Parlamento Europeu e do Conselho sobre produtos cosméticos. Diário Oficial da União Europeia, Bruxelas, 30 abr. 2014. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0358>. Acesso em: 06 de agosto de 2023.

VARVARESOU, A., PAPAGEORGIOU, S., TSIRIVAS, E., PROTOPAPA, E., KINTZIOU, H., KEFALA, V., & DEMETZOS, C. Self-preserving cosmetics. In: **International Journal of Cosmetic Science**, v. 31, p. 163–175, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2009.00492>. Acesso em: 24 de agosto de 2023.

WARSHAW, E. M., MAIBACH, H. I., TAYLOR, J. S., SASSEVILLE, D., DEKOVEN, J. G., ZIRWAS, M. J., FRANSWAY, A. F., MATHIAS, C. G. T., ZUG, K. A., DELEO, V. A., FOWLER, J. F., MARKS, J. G., PRATT, M. D., STORRS, F. J., & BELSITO, D. V. North American contact dermatitis group patch test results: 2011-2012. **Contact Dermatitis**, v. 26, n. 1, p. 49-59, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/DER.000000000000097>. Acesso em: 30 de agosto de 2023.



Assinatura do Aluno



Assinatura do Orientador