



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**Revisão do potencial toxicológico de excipientes com aplicação em
Dermocosmética**

Tânia Sofia Inácio Martins

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2021



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologias
Departamento de Química e Farmácia

**Revisão do potencial toxicológico de excipientes com aplicação em
Dermocosmética**

Tânia Sofia Inácio Martins

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2021

Revisão do potencial toxicológico de excipientes com aplicação em Dermocosmética

Declaração de autoria de trabalho:

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Tânia Sofia Inácio Martins)

© Copyright: Tânia Sofia Inácio Martins

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, a Deus por ter proporcionado na minha vida todas as situações que me levaram a decidir voltar a estudar, voltar à Universidade do Algarve, onde anteriormente tinha sido muito feliz.

Nesta minha caminhada, nem sempre fácil, pois estudar e trabalhar ao mesmo tempo foi uma tarefa árdua, fico muito orgulhosa de poder contar com a minha família, especialmente, os meus pais, a minha irmã e os meus avós. Um imenso obrigado.

Agradeço também aos meus fantásticos colegas da Farmácia do Shopping, que sempre se mostraram disponíveis para me ajudar durante todo este percurso. Um obrigado muito especial à Dra. Cláudia Correia por toda a amabilidade para comigo.

Grata a toda a equipa da Farmácia Baptista pelo apoio prestado ao longo de todo o Estágio Curricular. São uma equipa espetacular, que recebe muito bem, adorei estar convosco estes meses. Obrigado. No seguimento aproveito para agradecer à minha fiel colega de estágio Inês Salvador, das melhores pessoas que ultimamente conheci.

À Prof. Dr.^a Ana Grenha um enorme agradecimento por ter aceitado orientar a minha dissertação. É de facto uma referência para mim pelo entusiasmo dedicado à área farmacêutica, nota-se que adora a sua profissão, sendo por isso uma fonte de inspiração para com quem trabalha.

À Prof. Dr.^a Isabel Ramalinho pela disponibilidade demonstrada ao longo de todas as tutorias de estágio que realizou.

Por fim, agradecer aos meus amigos verdadeiros, pilar muito importante na minha vida. Estar rodeada de boas pessoas torna tudo muito mais agradável. À Sara que comigo partilhou esta etapa; à Daniela e à Inês que me acompanham de perto há anos; à Maria, a minha melhor amiga, sempre juntas. E a todos os que sabem que são importantes para mim. Um muito obrigado.

Por fim deixo uma frase que me define e que explica o motivo de estar a escrever esta dissertação em sinal da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas:

“Tenha coragem de seguir o seu coração e intuição. De alguma forma, eles já sabem o que você realmente deseja tornar-se.”

Steve Jobs

Resumo

A Dermocosmética é uma área farmacêutica em constante desenvolvimento, que gera muitos lucros para as empresas farmacêuticas ao mesmo tempo que exige um elevado investimento na introdução de novas formulações cosméticas a um ritmo capaz de satisfazer com eficácia a necessidade dos seus clientes. Em Portugal, o mercado de Dermocosmética representa cerca de 25% de mercado nas farmácias e parafarmácias do total de mercado de saúde e beleza.

Um produto cosmético define-se como qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos) ou com os dentes e a mucosa bucal, tendo como objetivos, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais. Os cosméticos englobam um vasto espectro de produtos de várias categorias, abrangendo os produtos de higiene corporal, nomeadamente sabonetes, geles de banho, champôs, desodorizantes, pastas dentífricas e ainda, os produtos de beleza, como tintas capilares, vernizes e maquilhagem.

Nos últimos anos têm surgido estudos que avaliam a toxicidade de alguns ingredientes utilizados nas formulações cosméticas, quando utilizados pelo ser humano essencialmente na tentativa de dar resposta a dúvidas e preocupações que têm surgido a esse respeito. Algumas dessas substâncias são utilizadas nas formulações como conservantes (parabenos, triclosan, fenoxietanol, ftalatos, formaldeído, libertadores de formaldeído), antioxidantes, emolientes (óleos minerais, polietilenoglicol, silicones), tensioativos (dietanolamina, laurilsulfato do sódio). Ao mesmo tempo são cada vez mais procurados pelos consumidores produtos cosméticos cujos rótulos das embalagens contenham afirmações como “*vegan*”, “*sem parabenos*”, “*sem ingredientes minerais*”, “*sem silicones*”, “*sem fenoxietanol*”.

Esta dissertação pretende esclarecer o leitor sobre o potencial efeito tóxico que as substâncias anteriormente referidas podem ter para o ser humano.

Palavras-chave: Cosmético, segurança, ingrediente, toxicidade

Abstract

Dermocosmetics is a pharmaceutical area in constant development, which generates many profits for pharmaceutical companies while requiring a high investment in the introduction of new cosmetic formulations at a pace capable of effectively satisfying the needs of their customers. In Portugal, the Dermocosmetics market represents about 25% of the total health and beauty market sold in pharmacies and parapharmacies.

A cosmetic product is defined as any mixed substance intended to become in contact with the external parts of the human body (epidermis, hair and capillary systems, nails, lips, external genital organs) or with the teeth and oral mucosa, having as objectives, exclusively or mainly, to clean, protect, keep in good condition, modify the appearance, perfume the parts or correct body odors. Cosmetics encompass a wide spectrum of products from various categories, covering body care products, including soaps, shower gels, shampoos, deodorants, toothpastes and beauty products such as hair dyes, varnishes and make-up.

In recent years, studies have emerged that assess the toxicity of some ingredients used in cosmetic formulations, when used by humans. Some of these substances are used in formulations such as preservatives (parabens, triclosan, phenoxyethanol, phthalates, formaldehyde, formaldehyde releasers), antioxidants, emollients (mineral oils, polyethylene glycol, silicones), surfactants (diethanolamine, sodium lauryl sulfate). At the same time, consumers are increasingly looking for skin care products whose packaging labels contain statements such as “vegan”, “no parabens”, “no mineral ingredients”, “no silicones”, “no phenoxyethanol”.

This dissertation aims to clarify the reader about the potential toxic effects of the aforementioned substances on humans.

Keywords: Cosmetics, safety, ingredient, toxicity

Índice

Índice de figuras	vii
Índice de quadros.....	ix
Lista de siglas e abreviaturas	ix
1. Introdução.....	1
2. Objetivo	2
3. Metodologia.....	3
4. Cosméticos: contextualização Histórica.....	4
4.1. Origem e evolução da palavra “cosmético”	4
4.2. Pré-história – Período da Idade da Pedra.....	4
4.3. Período da Idade Média.....	5
4.4. Século XVIII	6
4.5. Século XIX e XX.....	6
4.5.1.Século XX em Portugal.....	8
5. Cosméticos: enquadramento legal – atualidade.....	10
5.1. Regulamentação em Portugal	10
5.2. Principais aspetos da legislação sobre produtos cosméticos a nível europeu.....	10
5.2.1. Definição de cosmético	10
5.2.2. Introdução de produtos cosméticos no mercado	12
5.2.3. Notificação do distribuidor.....	12
5.2.4. Garantia de segurança de produtos cosméticos.....	13
5.2.5. Rotulagem	15
5.2.6. Ensaio em animais	18
6. A pele e as mucosas: anatomofisiologia.....	20
6.1. Constituição da pele.....	20
6.1.1. Epiderme	21
6.1.2. Derme	22
6.1.3. Hipoderme.....	23
6.2. Anexos Cutâneos.....	25
6.2.1. Pelo.....	25
6.2.2. Glândulas Sebáceas	26
6.2.3. Glândulas Sudoríparas.....	26
6.2.4. Unhas.....	27

6.3. Classificação dos tipos e estados de pele	28
6.3.1. Tipos de pele	28
6.3.2. Identificação dos estados da pele – <i>The Baumann Skin Typing System</i>	28
7. Principais formulações com aplicação cosmética	30
7.1. Produtos cosméticos de higiene e proteção	30
7.1.1. Cosméticos de higiene	30
7.1.2. Produtos capilares	34
7.1.3. Depilatórios	36
7.1.4. Protetores solares	36
7.1.5. Dentífricos	37
7.2. Produtos cosméticos de hidratação	37
7.2.1. Cremes de dia	37
7.2.2. Cremes de noite	39
7.2.3. Leites ou emulsões fluídas	39
7.3. Produtos decorativos	40
7.4 Principais ingredientes utilizados nas formulações cosméticas	40
8. Potencial toxicológico de ingredientes aplicados em produtos cosméticos	45
8.1. Definição de toxicidade	45
8.2. Regulamentação europeia sobre segurança nas formulações cosméticas.....	48
8.3. Ingredientes tóxicos com aplicação em formulações cosméticas.....	50
8.3.1. Conservantes	50
8.3.2. Formaldeído e libertadores de formaldeído	58
8.3.3. Ftalatos	59
8.3.4. Emolientes	59
8.3.5. Tensioativos.....	63
9. Conclusão	65
Bibliografia.....	66

Índice de figuras

Figura 2.1. Esquema que resume os vários temas a abordar ao longo da dissertação	2
Figura 4.1 Imagem de mulher egípcia com o Khol, utilizado para realçar o olhar. Disponível em ¹⁰ , acessido em 31/08/2021	4
Figura 4.2. Eugene Scheuller, fundador da marca L'Oreal, disponível em ¹⁴ , acessido em 10/10/2021.....	7
Figura 5.1. Requisitos que devem ser mencionados no rótulo de uma embalagem de um produto cosmético. Imagem adaptada de ²⁵ , acessido em 26/07/2021.....	17
Figura. 5.2. Exemplos de logotipos de coelhos utilizados nas alegações “não testado em animais. Disponível em ²⁸ e ²⁹ , acessido em 26/07/2021.....	18
Figura 6.1. Constituintes da pele. Disponível em ³⁴ , acessido em 26/07/2021.....	20
Figura 6.2. Estrutura da epiderme. Disponível em ³⁴ , acessido em 26/09/2021.....	21
Figura 6.3 Estrutura da Derme. Disponível em ³⁴ , consultado em 26/09/2021.....	22
Figura 6.4. Corte histológico de pele que representa a hipoderme. Disponível em ³⁴ , acessido em 26/09/2021.....	23
Figura 6.5. Estrutura do pelo. Disponível em ³⁴ , acessido em 26/09/2021.....	26
Figura 6.6. Glândula sudorípora. Disponível em ³⁴ , acessido em 26/09/2021.....	27
Figura 6.7. Estrutura da unha. Disponível em ³⁴ , acessido em 26/09/2021.....	27
Figura 8.1. Mecanismo de absorção dos parabenos: ácido para-hidroxibenzóico é excretado após a hidrólise pelas esterases, enquanto parte tem capacidade de ficar retido nos tecidos. Retirado de ⁵⁵ , acessido em 25/07/2021.....	53
Figura 8.2. Estrutura química do triclosan. Disponível em ⁶³ , acessido em 26/07/2021.....	55
Figura 8.3. Estrutura química do fenoxietanol. Disponível em ⁷⁰ , acessido em 26/07/2021...55	55
Figura 8.4. Estrutura química do hidroxitolueno butilado, disponível em ⁷⁵ , acessido em 27/07/2021.....	56
Figura 8.5. Estrutura química do hidroxianisolbutilado, disponível em ⁷⁶ , acessido em 27/07/2021.....	57
Figura 8.6. Estrutura química do formaldeído. Disponível em ⁸² , acessido em 29/07/2021...58	58
Figura 8.7. Estrutura química do (da esquerda para a direita) de silicones cíclicos: octametilciclotetrasiloxano (D4), o decametilciclopentasiloxano (D5) e o dodecametilciclohexasiloxano (D6). Adaptado de: ⁸⁹	60
Figura 8.8. Estrutura química do polietilenoglicol. Adaptado de: ⁷⁰	62
Figura 8.9. Estrutura química da dietanolamina. Adaptado de: ⁷⁰	63

Figura 8.10. Estrutura química do laurilsulfato de sódio. Adaptado de:⁷⁰63

Índice de quadros

Quadro 5.1. Categorização dos diferentes tipos de cosméticos incluídos na definição de produto cosmético, de acordo com sua função.....	11
Quadro 6.1. Estruturas da pele, localização e respetiva função.....	24
Quadro 6.2 Combinações dos parâmetros de avaliação dos tipos de pele segundo a escala <i>Baumann Skin Typing System</i> (BSTS).....	29
Quadro 7.1. Produtos de higiene com o objetivo de controlar a transpiração e respetivo modo de atuação: antitranspirantes, desodorizantes, inibidores enzimáticos e absorventes de odores.....	32
Quadro 7.2. Tipos de creme de dia com as respetivas características e principais componentes.....	38
Quadro 7.3. Ingredientes hidrofóbicos, bases de absorção e ingredientes de emulsão A/O que podem ser encontrados em formulações A/O, e respetivas características.....	41
Quadro 7.4. Ingredientes hidrofóbicos, bases de absorção e ingredientes de emulsão O/A que podem ser encontrados em formulações A/O, e respetivas características.....	42
Quadro 7.5. Agentes tensioativos aniónicos, catiónicos, não iónicos e de origem natural..	43
Quadro 7.6. Ingredientes humectantes, conservantes, agentes quelantes e tampões e respetiva função bem como alguns exemplos.....	44
Quadro 8.1. Áreas de investigação que a toxicologia pode incidir e respetiva descrição...	45
Quadro 8.2. Fatores que influenciam a resposta cutânea.	47
Quadro 8.3. Ingredientes antimicrobianos da categoria dos parabenos, descritos no Regulamento CE nº1223/2009.....	51
Quadro 8.4. Atualizações ao anexo V do regulamento CE nº 1223/2009, disponíveis Regulamento (UE) nº 1004/2014 do CE.	52

Lista de siglas e abreviaturas

BSTS – do inglês, *Baumann Skin Typing System*

BHA - Butilhidroxianisol

BHT - Butilhidroxitolueno

CE – Conselho Europeu

CEE – Comunidade Económica Europeia

CPC – do inglês, *California Perfume Company*

CPNP – do inglês, *Cosmetic Products Notification Portal*

CTFA – do inglês, *Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association*

D4 – Octametilciclotetrasiloxano

D5 – Decametilciclopentasiloxano

D6 – Dodecametolciclohexasiloxano

ECHA – do inglês, *European Chemicals Agency*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – do inglês, *Food and Drug Administration*

FPS – Fator de Proteção Solar

FIP – Ficheiro de informações sobre o produto

IARC – do inglês, *International Agency for Research on Cancer*

INC – do inglês, *International Cosmetic Nomenclature Committee*

Infarmed, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INCI – do inglês, *International Nomenclature Cosmetic Ingredient*

PCPC – do inglês, *Personal Care Products Council*

PIF – do inglês, *Product Information File*

RAPEX – do inglês, *Rapid Alert System for all dangerous consumer Products*

REACH – do inglês, *Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals*

SCCS – do inglês *Scientific Committee on Consumer Safety*

SRCT – Sistema de Gestão de Receitas e Cobrança de Taxas

Syndet – do inglês *Synthetic detergents*

UE – União Europeia

1. Introdução

A evolução do mercado de produtos cosméticos tem acontecido paralelamente às mudanças nos hábitos quotidianos dos indivíduos e no paradigma de beleza, que tem conhecido diferentes padrões desde a Antiguidade Clássica até à atualidade. A preocupação dos nossos antepassados com o ideal de beleza era tão importante como atualmente. Um estudo da *Springer Nature and International Society of Anesthetic Plastic Surgery* que analisou anúncios publicitários de produtos cosméticos de diferentes países concluiu que existem diversidades culturais que confirmam a prevalência de distintas perceções de beleza consoante a localização dos indivíduos.^{1,2} Em 2020, o mercado europeu de cosméticos e cuidados pessoais foi avaliado em 76,7 biliões de euros, gerou cerca de 2 milhões de empregos entre indústria, distribuidores e pontos de venda e estima-se que cerca de 500 milhões de consumidores tenham acesso a estes produtos. Assim, a Europa consiste no maior mercado a nível mundial, o que garante o interesse por parte da indústria na investigação de novos produtos bem como na produção de matéria científica sobre o tema.³ Um produto cosmético é definido como qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e a mucosa bucal tendo como objetivos, exclusiva ou principalmente limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais. Os cosméticos englobam um espectro vasto de produtos de várias categorias, abrangendo os produtos de higiene corporal, nomeadamente sabonetes, geles de banho, champôs, desodorizantes, pastas dentífricas e os produtos de beleza, como tintas capilares, vernizes e maquilhagem.⁴⁻⁶

Desde os primórdios da história que os produtos cosméticos são associados a episódios de toxicidade, que serão devidos a alguns ingredientes presentes nos mesmos. Contudo, desde a década de 90 a procura da segurança, o ambientalismo e a proteção dos direitos dos animais tornaram-se premissas importantes no que concerne ao fabrico deste tipo de produtos. Nos últimos anos esta tendência tem vindo a aumentar exponencialmente, sendo cada ingrediente presente nas formulações cosméticas sujeito ao máximo escrutínio por parte da comunidade científica e do próprio consumidor, que é cada vez mais informado. Alguns dos ingredientes cosméticos mais investigados compreendem conservantes, nomeadamente, parabenos, triclosan, o fenoxietanol, butilhidroxitolueno (BHT) e butilhidroxianisol (BHA), formaldeído e respetivos libertadores, emolientes como o óleo mineral, silicones e o polietilenoglicol e tensoativos, designadamente, dietanolamina e laurilsulfato de sódio.^{7,8}

2. Objetivo

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão da literatura existente acerca do potencial toxicológico de alguns ingredientes utilizados em formulações cosméticas. Para alcançar o objetivo geral, foram definidos tópicos parciais, que serão abordados no decurso da dissertação. A figura 2.1 ilustra a divisão do presente documento: inicialmente apresenta-se uma breve contextualização histórica dos cosméticos, a legislação existente inerente ao tema, a descrição do local de aplicação dos produtos cosméticos (pele e respetivos anexos). Seguidamente faz-se referência aos tipos de formulações que são encontradas nos produtos cosméticos, bem como aos seus principais ingredientes e respetivas funções. Os capítulos seguintes serão dedicados aos aspetos toxicológicos mais relevantes relativos aos ingredientes cuja utilização em formulações cosméticas tem sido associada a eventuais efeitos tóxicos para os seres humanos.

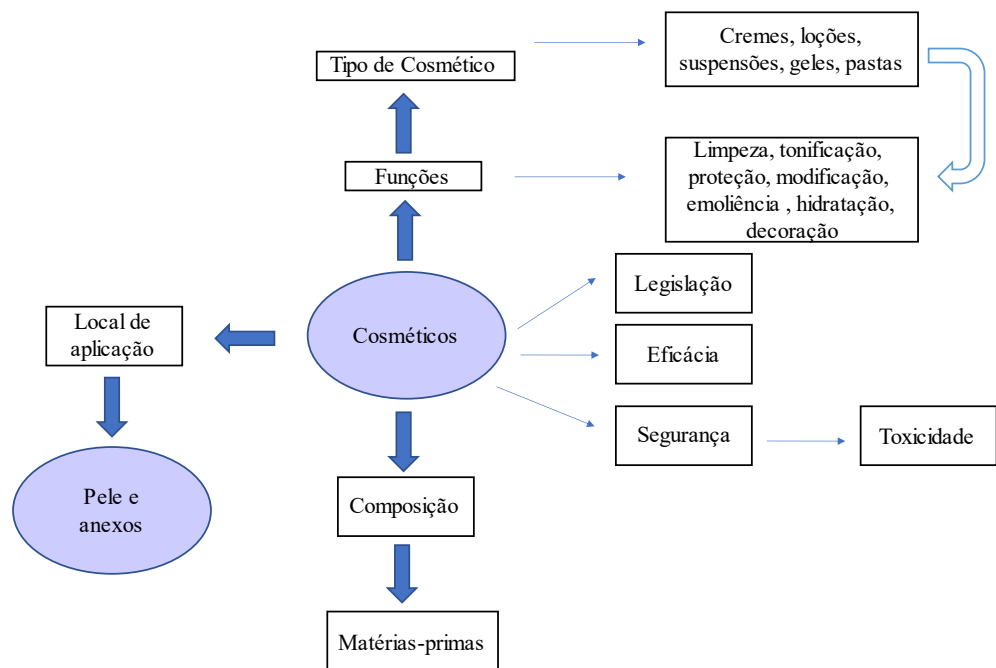


Figura 2.1. Esquema que resume os vários temas a abordar ao longo da dissertação.

3. Metodologia

Esta dissertação pretende esclarecer o leitor sobre o potencial efeito tóxico para o ser humano de alguns ingredientes cosméticos. No contexto desta dissertação, importa ressaltar que na área dos cosméticos se adota a terminologia de ingrediente para equivaler aos excipientes das formulações farmacêuticas, enquanto ingrediente ativo é o equivalente aos fármacos. O termo ingrediente foi assim adotado ao longo do presente documento.

As substâncias foram escolhidas com base na análise de alguns rótulos de produtos cosméticos, disponíveis para o consumidor na farmácia comunitária. Nestes rótulos estavam presentes alegações como: “0% de parabens, fenoxietanol, ftalatos, óleos minerais, polietilenoglicol, silicones” ou “0% de laurilsulfato de sódio, butilhidroxianisol”. Com base nessa observação pesquisou-se sobre estas substâncias, com a vista a determinar se seriam relevantes para incluir nesta dissertação. Os artigos de revisão científica analisados permitiram tomar uma decisão sobre quais as substâncias a pesquisar para a realização desta monografia, tendo-se selecionado as seguintes: conservantes (parabens, fenoxietanol, triclosan), antioxidantes (BHT e BHA), formaldeído e libertadores de formaldeído, ftalatos, emolientes (óleo mineral, silicones e polietilenoglicol) e tensoativos (dietanolamina e laurilsulfato de sódio).⁷

A pesquisa bibliográfica baseou-se em artigos científicos originais e artigos de revisão, obtidos através de bases de dados como o *PubMed*, *B-On*, *ScienceDirect*, entre outras. Os termos utilizados foram sempre a substância em análise com a palavra toxicidade ou segurança como, por exemplo, “*parabens+toxicity*” ou “*parabens+safety*”. Além disso, para os temas introdutórios foram consultados livros de referência, bem como toda a legislação alusiva ao tema, de Portugal e da União Europeia (UE).

Para responder ao objetivo desta dissertação foi utilizada a informação mais atual e adequada, a qual se encontra devidamente referenciada ao longo de todos os capítulos.

4. Cosméticos: contextualização histórica

4.1. Origem e evolução da palavra “cosmético”

A palavra cosmético teve origem na palavra grega *kosmetikós*, cujo significado é “*hábil em adornar*”. Inicialmente a designação “cosmético” relacionava-se com as substâncias naturais utilizadas para suavizar e abrilhantar o cabelo. Após a Primeira Guerra Mundial, introduziu-se no mercado uma maior quantidade de produtos de beleza, pelo que o conceito da palavra cosmético se tornou mais alargado, abarcando todas as substâncias de origem animal, vegetal e mineral usadas com a finalidade de embelezar a pele, o cabelo, as unhas e os dentes. ^{4,9}

4.2. Pré-história – Período da Idade da Pedra

De acordo com as evidências arqueológicas, os primeiros registos que sugerem a utilização de substâncias que visavam o embelezamento, o conforto e o bem-estar dos indivíduos remontam ao período do neolítico (10000 a 4000 a.C.). O povo egípcio preocupava-se em proteger a pele das temperaturas elevadas e da secura climática do deserto, sendo que para o efeito recorria a formulações, nomeadamente, óleos perfumados, pomadas e cremes, obtidas a partir de gordura de origem animal e vegetal, cera de abelhas, mel e leite. A figura 4.1 mostra uma mulher egípcia com as maçãs do rosto realçadas assim como os lábios e os olhos, considerado um padrão de beleza, sendo incorporados pigmentos em gorduras para essa finalidade.



Figura 4.1 Imagem de mulher egípcia com o Khol, utilizado para realçar o olhar. Disponível em ¹⁰,
acedido em 31/08/2021.

Assim, para proporcionar um tom avermelhado aos lábios utilizavam-se ocres e argilas secas ao sol ou queimadas, enquanto para colorir os olhos se recorria a substâncias naturais, designadamente, o hidrossilicato de cobre, o sulfato de chumbo ou o antimônio. Os rituais sagrados de embelezamento eram preponderantes nesta civilização, e nestas ocasiões utilizavam-se matérias-primas aromáticas tais como a mirra, o tomilho, a camomila, os óleos de cedro, amêndoas doces e sésamo, o azeite, os extratos com óleos essenciais de rosas, rosmaninho, hortelã pimenta, alfazema e, inclusive, o sumo de aloé vera. A Grécia colocou-se a par com o Egito como pioneira no culto do embelezamento corporal, destacando-se a aplicação da clara de ovo nas pestanas para conseguir o aumento do volume das mesmas, chumbo branco para enaltecer o rosto, banhos de leite de modo a fortalecer a pele, farinha de cevada e manteiga para atenuar o acne ou mascar salsa para melhorar o hálito.^{4, 9-11}

No continente asiático é de realçar que o povo chinês recorria à coloração das unhas para distinguir as classes sociais. Por exemplo, a dinastia mais nobre usava o ouro ou a prata, enquanto a classe mais baixa era proibida de utilizar colorações brilhantes. Junto do povo japonês as práticas de embelezamento primordiais prendiam-se com a colocação de pó de arroz no rosto, a remoção dos pelos das sobrancelhas, a pintura dos dentes de preto ou dourado e/ou a coloração do rosto e do corpo com tinta de hena. Mais tarde, as tinturas de hena adquiriram bastante relevância junto do povo indiano, utilizando-as para colorir o cabelo e o corpo.^{11,12}

4.3. Período da Idade Média

A Idade Média, período que decorreu entre os séculos V e XV, proporcionou alterações na utilização dos rituais de beleza que até então tinham sido praticados, talvez por ter correspondido ao período em que o Império Romano entrava no seu declínio. Em suma, os preceitos de higiene e do uso da cosmética foram caindo no esquecimento, paralelamente à disseminação da corrente que defendia a utilização dos cosméticos apenas como enfeites em espetáculos. No período do Renascimento, com o incremento da pintura e da moda, nomeadamente, em Itália e França voltou a dar-se relevância aos aspetos da elegância e sofisticação e, por isso, voltaram a utilizar-se cosméticos. Neste caso, houve um ênfase na perfumaria, utilizada para disfarçar os maus odores corporais, e na coloração loira do cabelo com recurso a óxidos metálicos, que estava na moda neste momento.^{4,11}

4.4. Século XVIII

Não tendo havido outras modificações significativas até ao século XVIII, neste período introduziram-se algumas alterações no que concerne às substâncias até então utilizadas: o óxido de zinco passou a ser a principal escolha como pó facial, em detrimento das misturas de chumbo e cobre até então utilizadas e que mostraram ser tóxicas para o ser humano, provocando tremores faciais, paralisia facial e podendo levar à morte dos indivíduos.¹³

Neste século iniciaram-se as primeiras perspectivas de difusão comercial dos cosméticos bem como uma tímida regulamentação das substâncias que eram utilizadas. Nos Estados Unidos da América (EUA) foram criadas as primeiras empresas de cosméticos, nomeadamente, a *California Perfume Company*, atualmente denominada *Avon*.^{4,13}

4.5. Século XIX e XX

No século XIX, a cosmética voltou a conquistar lugar de destaque, principalmente junto da realeza, validando a premissa de que as mulheres de meia-idade deveriam parecer mais jovens quando eram anfitriãs de determinado evento. Assim, começaram a aparecer mais salões de beleza, muitas vezes frequentados de forma clandestina com o intuito de manter o segredo da juventude.^{4,13}

A Primeira Guerra Mundial constituiu o principal marco de mudança no mercado de trabalho, sendo que pela primeira vez se verificou existir uma grande disponibilidade de mão de obra feminina. Deste modo, as mulheres conseguiram uma maior capacidade financeira tendo, por conseguinte, começado a investir na sua beleza, comprando mais cosméticos do que em períodos anteriores.⁴

O mercado cosmético começou assim a evoluir para responder aos novos desafios e solicitações, proporcionando produtos inovadores. Um dos exemplos mais marcantes é a criação da tinta para cabelo em 1907 pela mão de Eugene Schueller, químico francês, a qual denominou “*L’Oréal Vignette*”. Atualmente a L’Oreal corresponde a uma das maiores empresas de produtos cosméticos a nível mundial. A figura 4.2 representa a imagem de Eugene Scheuller e o primeiro anúncio publicitário da tinta de cabelo L’Oreal. A invenção da máscara de pestanas da *Maybelline*, criada em 1915 pelo químico T.L. Williams também foi um outro momento impactante, bem como a criação do primeiro batom de brilho labial, por Max Factor.



Figura 4.2. Eugene Scheuller, fundador da marca L’Oreal, disponível em ¹⁴, acedido em 10/10/2021.

O período em causa foi fértil no aparecimento de novas empresas de cosméticos e produtos. Importa destacar, também, a fundação da *Revlon* pelos irmãos Charles e Joseph Revson, juntamente com o químico Charles Lachman, após a descoberta de uma forma pioneira para o fabrico de vernizes, que passava pela utilização de pigmentos em vez de corantes, bem como a criação do *Glacier Cream* pelo cientista Franz Greiter, que se tornou o primeiro creme com proteção solar comercialmente viável. Foi esta mesma personalidade que introduziu o conceito do sistema de classificação do fator de proteção solar (FPS), ainda hoje aceite para estimar a eficácia de um protetor solar.^{13,14}

Ao nível da regulamentação, em 1938 o Congresso dos EUA aprovou a Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos, o que proporcionou autoridade à *Food and Drug Administration* (FDA) para regulamentar os cosméticos.¹³

Durante a Segunda Guerra Mundial, a empresa *Procter&Gamble*, dedicada ao fabrico de sabonetes e detergentes de roupa, começou a patrocinar programas diurnos de televisão. No ano de 1950, os cosméticos e a publicidade andaram de mãos dadas, surgindo o primeiro anúncio publicitário televisivo alusivo a um produto cosmético.^{3,11}

Em 1973, a *Cosmetic, Toiletry and Fragrance Association* (CTFA) estabeleceu o *International Cosmetic Nomenclature Committee*, formado por cientistas originários da indústria, universidades, autoridades regulamentares e associações comerciais, para desenvolver e atribuir nomes uniformes aos ingredientes cosméticos. Surgiu assim a *International Nomenclature Cosmetic Ingredient* (INCI), uma designação uniforme e sistemática, reconhecida internacionalmente para identificar ingredientes de cosméticos que são publicados bianualmente no *International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook*. Em 1976, a CTFA, com o apoio da FDA e da Federação do Consumidor da

América, estabeleceu o Painel de Especialistas para Revisão de Ingredientes Cosméticos, cujo objetivo era reunir dados publicados e não publicados em todo o mundo sobre a segurança de ingredientes cosméticos, sendo esses dados revistos posteriormente por especialistas independentes.^{13,15}

Nos anos 80 surgiram as primeiras preocupações com os testes dos produtos cosméticos em animais, sendo que a *Personal Care Products Council* (PCPC) doa um valor monetário ao Centro de Alternativas aos Testes em Animais da Universidade de Johns Hopkins para que sejam estudadas alternativas aos testes em animais. A *Avon* foi a primeira grande empresa de cosméticos a optar por não efetuar testes dos seus produtos em animais. No final do século XX realizou-se pela primeira vez a reunião de Harmonização e Cooperação de Cosméticos, cujo objetivo se prendeu com a obtenção de um consenso sobre a segurança dos produtos cosméticos, a partilha de informação com a criação de um sistema de alerta internacional de informação.¹³

4.5.1. Século XX em Portugal

Em Portugal houve algumas empresas nacionais que se foram destacando na indústria cosmética, nomeadamente, a Couraça, que se dedicava inicialmente à produção de glicerina e de óleos essenciais; a Fábrica de Santa Clara, direcionada para a produção de sabonetes (Feno de Portugal[®]) e perfumes; ou ainda os populares sabonetes da marca Confiança[®], uma das marcas mais antigas da Península Ibérica.⁴

A nível regulamentar, a primeira legislação portuguesa direcionada para os produtos cosméticos surgiu em 1972, através do Decreto-Lei 375/72 de 3 de outubro. Este documento elucidava que as substâncias designadas correntemente por cosméticos continham, por vezes, produtos que podiam ter ação prejudicial sobre o organismo, nomeadamente, sobre a pele e as mucosas e por isso era justificada a definição e limitação em diploma do uso destes produtos, de modo a cautelar a saúde humana. À data a definição de produtos “cosméticos” compreendia preparações sem intenção terapêutica, na qual se enquadravam categorias como perfumes, águas de toilette e águas-de-colónia, produtos de higiene e produtos de beleza. Paralelamente a estas indicações mencionava-se a obrigatoriedade de proceder ao fabrico destes produtos em instalações próprias, seguindo a regulamentação da respetiva indústria, assim como a necessidade do fabricante ou importador emitir um termo de responsabilidade endereçado à Direção Geral de Saúde, de modo a proceder à comercialização destes produtos. Adicionalmente, foi publicada a Portaria 405/73 de 8 de junho, na qual foram aprovadas as listas das substâncias sujeitas a restrições de concentração e/ou utilização, a

indicação dos corantes e pigmentos permitidos na sua formulação, limites de pH para diferentes classes de produtos, condições de segurança a que devem obedecer os aerossóis e especificações sobre o grau de pureza das matérias primas.^{16,17}

Em 1976, os países membros da antiga Comunidade Económica Europeia (CEE) publicaram a Diretiva 76/768/EEC15, cujo objetivo se prendia uma harmonização da legislação relativa aos produtos cosméticos, estabelecendo critérios comuns de segurança, rotulagem e acondicionamento. Assim, criou-se um mercado único, que visava facilitar a livre circulação destes produtos em toda a CEE. Em 1986, Portugal aderiu à CEE, sendo a Diretiva 76/768/EEC transposta para o direito nacional pelo Decreto-Lei nº128/86 de 3 junho.^{18,19}

5. Cosméticos: enquadramento legal – atualidade

5.1. Regulamentação em Portugal

Em Portugal, o mercado de produtos cosméticos é supervisionado e regulado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), segundo os mais elevados padrões da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde, dos utilizadores profissionais e dos consumidores a produtos cosméticos de qualidade e que exibam segurança.⁴

Regendo-se Portugal pelas regras europeias, desde 11 de julho de 2013 para colocar um produto cosmético no mercado nacional é necessário obedecer aos requisitos dispostos no Regulamento do Conselho Europeu (CE) nº1223/2009, pela Deliberação nº15/CD/2013. Esta normativa é completada pelos artigos 10º, 20º, 22º-25º e 29º-30º dispostos no Decreto-Lei nº189/2008 bem como pelas suas normas sancionatórias.⁴

5.2. Principais aspetos da legislação sobre produtos cosméticos a nível europeu

Como referido anteriormente, o Regulamento do CE nº 1223/2009 é o principal guia que estabelece as normas que os produtos cosméticos disponíveis no mercado devem cumprir de modo a garantir o funcionamento do mercado interno e um elevado nível de proteção da saúde humana.⁶ Nas subsecções seguintes enumeram-se alguns aspetos a ter em consideração sobre a legislação em vigor, os quais são importantes no âmbito desta dissertação.

5.2.1. Definição de cosmético

No capítulo “Introdução” desta dissertação encontra-se a definição detalhada de um produto cosmético, que é aceite pela UE. Importa ressaltar que um produto cosmético é destinado a ser aplicado na pele e nos seus anexos cutâneos, o que implica que englobem um vasto espectro de produtos de diferentes categorias. Tendo em conta a legislação disponível foi possível dividir os produtos cosméticos em diferentes categorias, de acordo com a sua função, conforme o descrito no quadro 5.1.⁴⁻⁶

Quadro 5.1. Categorização dos diferentes tipos de cosméticos incluídos na definição de produto cosmético, de acordo com sua função.⁴⁻⁶

Categoria do cosmético	Função	Descrição
Higiene Corporal	Eliminação de impurezas de origem externa e de células de degradação e de descamação	Sabonetes, geles, óleos e sais de banho Cabelo: loções, pós, champôs Desodorizantes e antitranspirantes Depilatórios e produto de barbear: sabões, espumas e loções Desmaquilhantes
Correção	Restabelecimento do equilíbrio normal da pele com o intuito de restituir a beleza natural	Cremes, emulsões, loções Óleos e máscaras
Proteção	Proteger a pele de agentes atmosféricos, como o sol, o vento, o frio, os quais vão modificar as funções da epiderme	Protetores solares
Visualização	Melhoria do aspeto exterior da pele Melhoria do aspeto capilar	Produtos de maquilhagem Bases coloridas (líquidas, pastas, pós), pós, batons, perfumes, água de <i>toilette</i> e água de colónia Corantes, produtos para ondulação ou para pentear Manutenção do cabelo: loções, cremes, óleos Adjuvantes para pentear: loções, lacas, brilhantinas
Outros	Produtos para cuidados dentários e bucais Produtos para cuidado e maquilhagem de unhas Autobronzeadores Antirrugas	

5.2.2. Introdução de produtos cosméticos no mercado

De acordo com o INFARMED, I.P., só podem ser colocados no mercado português, produtos cosméticos que preencham os requisitos presentes no Regulamento CE nº1223/2009, de 30 de novembro, relativo aos produtos cosméticos, e com o disposto no Decreto-Lei nº189/2008, de 24 de novembro, na sua atual redação, correspondente ao Diploma Nacional. De modo a implementar o artigo 13º do Regulamento CE nº 1223/2009, todos os produtos cosméticos que sejam colocados no mercado europeu devem ser notificados pela pessoa responsável no Portal de Notificação de Produtos Cosméticos (CPNP, do inglês *Cosmetic Products Notification Portal*). Em Portugal, este sistema veio substituir a notificação nacional ao Centro de Informação Antivenenos e ao INFARMED, I.P.^{4,20}

De acordo com o artigo 4º do Regulamento CE nº1223/2009, de 30 de novembro, entende-se como pessoa responsável o fabricante do próprio produto, estabelecido na UE; o importador do produto cosmético proveniente de um terceiro país; ou ainda o distribuidor do produto cosmético que o coloca no mercado sob o seu nome ou a sua marca, ou que o altera para que possa estar em conformidade com os requisitos exigidos. Os distribuidores que comercializem produtos cosméticos e que decidam alterar o conteúdo do rótulo, devem também efetuar uma notificação simplificada no CPNP. Os produtos cosméticos que contenham nanomateriais na sua composição devem ser notificados pela pessoa responsável à comissão europeia por via eletrónica, seis meses antes de serem colocados no mercado.^{4,6}

5.2.3. Notificação do distribuidor

Quando uma entidade inicia a comercialização de determinado produto cosmético em Portugal é necessário proceder ao seu registo junto do INFARMED, I.P., de acordo com o descrito na Deliberação nº15/CD/2013. O registo no INFARMED, I.P. é constituído por duas fases, a primeira correspondente ao registo online no sistema de registo de entidades de cosméticos e a segunda ao registo no sistema de gestão de receitas e cobranças de taxas. A inscrição deve acontecer até ao final do mês seguinte ao do início da comercialização dos produtos em questão. De acordo com o Decreto-Lei nº312/2002, de 20 de dezembro, alterado pelos artigos nº155 da Lei 3-B/2010 de 28 de abril e 176º da Lei 66-B/2002 de 31 de dezembro (Orçamento de Estado 2013), a comercialização de produtos cosméticos implica o pagamento mensal de 1% sobre o volume final de vendas por parte da entidade responsável pelo registo ao sistema de gestão de receitas e cobranças de taxas.^{4,20}

5.2.4. Garantia de segurança de produtos cosméticos

De modo a garantir a segurança do consumidor existem algumas ferramentas que auxiliam nesta tarefa, nomeadamente, o ficheiro de informações sobre os produtos cosméticos (PIF – do inglês, *Product Information File*), verificação da conformidade, a cosmetovigilância e o sistema *Rapid Alert System for all dangerous consumer Product* (RAPEX – do inglês, *Rapid Alert System for all dangerous consumer Products*).^{4,21}

A elaboração do PIF permite avaliar o grau de exposição ao produto cosmético terminado. O PIF corresponde a um processo com informação técnica sobre cada produto cosmético e é de carácter obrigatório para os produtos comercializados dentro da UE sendo a sua criação da responsabilidade da pessoa responsável. A sua localização deve corresponder ao endereço inscrito na rotulagem, em formato eletrónico ou outro que permita ser rapidamente disponibilizado às autoridades competentes quando solicitado. Deve estar sempre atualizado, no idioma do Estado-Membro em que se encontra comercializado o produto cosmético, ou em inglês, e guardado durante pelo menos 10 anos após o último produto ter sido colocado no mercado. A informação contida no PIF pode ser constituída por duas partes. A primeira parte corresponde aos dados sobre a segurança do produto cosmético, com uma caracterização exaustiva do produto cosmético, das matérias-primas utilizadas no seu fabrico e dos respetivos materiais de acondicionamento. A segunda parte refere-se à garantia da inexistência de incompatibilidades com os vários ingredientes do produto cosmético, sendo que para o efeito deverá ser realizado o “teste de compatibilidade”.⁴

Sob a alçada do INFARMED, I.P. estão os restantes mecanismos para garantir a segurança do produto cosmético. No âmbito da verificação da conformidade dos produtos cosméticos colocados no mercado nacional, o INFARMED, I.P. desenvolve várias atividades que estão incluídas num plano anual de supervisão do mercado, que engloba:²¹

- a monitorização de notificações provenientes do sistema de troca rápida de informação sobre produtos perigosos (sistema RAPEX);
- a monitorização de notificações de efeitos indesejáveis associados a produtos cosméticos;
- a investigação de questões de segurança relacionadas com a utilização de produtos cosméticos;
- gestão de denúncias;
- pedidos de informação de diversas fontes;
- análise de informação resultante de ações inspetivas e de controlo laboratorial;

- verificação documental do ficheiro de informações sobre o produto e da rotulagem;
- cooperação com a Autoridade Tributária e Aduaneira na suspensão do desalfandegamento de cosmético;
- emissão do documento de conformidade, para efeitos de desalfandegamento de cosméticos importados de países terceiros e emissão do certificado de notificação, para efeitos de concurso público bem como de certificado de venda livre quando se pretende exportar o produto.²¹

O INFARMED, I.P. pode proibir provisoriamente a colocações de um produto cosmético no mercado, desde que verifique que apresenta não conformidades ou riscos graves para a saúde humana. Caso o incumprimento não se limite ao território nacional, a informação é partilhada com os outros países através do sistema RAPEX.²²

A cosmetovigilância tem como missão a monitorização dos efeitos indesejáveis associados à utilização de produtos cosméticos e a divulgação da informação de segurança relativa a cosméticos, compreendendo as seguintes atividades:²³

- notificação dos efeitos indesejáveis ocorridos com produtos cosméticos e obtenção de informação adicional;
- avaliação e análise da informação relativa aos efeitos indesejáveis notificados, de modo a prevenir a sua repetição;
- realização de estudos de segurança decorrentes da utilização de produtos cosméticos;
- adoção e seguimento das ações corretivas tomadas, nomeadamente, alteração da rotulagem, retirada do mercado (temporária ou definitivamente) ou alteração das listas de ingredientes que fazem parte do glossário de denominação comuns de ingredientes.²³

Os produtos cosméticos não devem prejudicar a saúde humana quando são utilizados em condições normais ou razoavelmente previsíveis, no entanto, ainda que todos os requisitos exigidos estejam em conformidade, podem ocorrer efeitos indesejáveis. De acordo com o disposto no artigo 23º do Regulamento CE nº 1223/2009, de 30 de novembro, é obrigatória a notificação de efeitos indesejáveis graves atribuídos ao uso de produtos cosméticos, pela pessoa responsável ou pelo distribuidor, à autoridade competente do Estado-Membro onde ocorreram (por exemplo, em Portugal seria o INFARMED, I.P.).²³

5.2.5. Rotulagem

A rotulagem é um processo importante na comercialização dos produtos cosméticos. Estes só podem ser disponibilizados no mercado se o seu recipiente e a sua embalagem ostentarem caracteres indeléveis, facilmente legíveis e visíveis.⁶

De acordo com o disposto no Regulamento CE nº1223/2009, de 30 de novembro, relativo aos produtos cosméticos, a informação contida no rótulo deve ser incluir os seguintes itens:^{6,24}

- nome do produto cosmético que permita a sua identificação específica, nomeadamente, o seu nome comercial e a marca;
- função do produto: deve ser indicado o tipo de produto (gel, creme, máscara, por exemplo) e a função a que se destina (hidratação, proteção solar, cuidado capilar). A função não necessita de estar identificada nos casos em que a mesma decorre da apresentação do produto como, por exemplo, o sabonete ou o champô;
- o conteúdo das embalagens tem de estar numericamente indicado, normalmente, em unidades de peso (gramas “g”) ou volume (mililitros “mL”); à exceção das embalagens que contenham menos de 5 g ou 5mL, das amostras gratuitas e das doses individuais. As pré-embalagens que são geralmente comercializadas por conjunto de unidades e para as quais a indicação do peso ou do volume não seja revelante, o conteúdo pode não ser indicado, mas o número de unidades deve ser referido na embalagem;
- precauções de utilização e advertências especiais que sejam de extrema importância para que o produto seja utilizado em segurança, por exemplo, no caso das tintas capilares e protetores solares;
- nome e endereço da Pessoa Responsável estabelecida na UE;
- país de origem, caso este não seja membro da UE;
- indicação do prazo de validade. A rotulagem tem de incluir uma data (dia/mês/ano ou mês/ano) precedida da expressão “A utilizar de preferência antes de...ou do símbolo da ampulheta e/ou período após abertura apresentado pelo símbolo do boião aberto, o qual define o tempo (em meses ou anos) durante o qual é segura a utilização do cosmético depois de aberta a sua embalagem;
- número de lote e outras indicações numéricas que permitam identificá-lo e rastreá-lo;

- as informações relativas à função do produto, conteúdo da embalagem, precauções especiais de utilização e advertências, assim como a data de durabilidade mínima ou período após abertura devem ser apresentadas em língua portuguesa;
- a informação constante na rotulagem não pode fazer referência a características que o produto não possui;
- dado que o espaço da embalagem ou cartonagem nem sempre é suficiente para toda a informação, no caso de não ser possível incluir a listagem de ingredientes e as precauções especiais de utilização, estas têm de obrigatoriamente figurar num folheto informativa, numa cinta ou num cartão a acompanhar esse produto.
- lista de ingredientes, precedida da palavra “*Ingredients*”. A lista deve estar elaborada segundo a nomenclatura internacional denominada *International Nomenclature of Cosmetics Ingredients* (INCI, do inglês *International Nomenclature of Cosmetics Ingredients*). Os ingredientes perfumantes devem estar identificados pelo termo “parfum” ou “aroma”, no entanto existem alguns ingredientes cuja menção é obrigatória, além dos termos referidos, quando presentes a partir de determinado limite, devido ao potencial alergénico dos mesmos. Qualquer ingrediente presente de dimensões nanométricas de ser seguido da indicação “nano”; A lista de ingredientes deve ser estabelecida por ordem decrescente do peso no momento da sua incorporação no produto cosmético, sendo que os ingredientes cuja concentração seja inferior a 1% podem ser mencionados, sem ordem especial, depois daqueles cuja concentração seja superior a 1%. Os corantes, com exceção daqueles que se destinam à coloração capilar, podem ser mencionados, sem ordem especial, depois dos outros ingredientes cosméticos. No que se refere aos produtos cosméticos comercializados em diversos tons, podem ser mencionados todos os corantes utilizados nessa gama, com exceção dos corantes utilizados em coloração capilar, na condição de se acrescentarem os termos «pode conter» ou o símbolo «+/-». No caso dos produtos de coloração capilar é utilizada a nomenclatura *Colour Index*.^{6,24}

A comissão europeia compila e atualiza um glossário de denominações comuns de ingredientes, tendo em conta as nomenclaturas internacionalmente reconhecidas, incluindo a INCI. Assim que as substâncias são reconhecidas pelo INCI, devem ser aplicadas nos rótulos dos produtos cosméticos colocados no mercado até 12 meses após a publicação no

Jornal Oficial da União Europeia. Contudo, este glossário não constitui uma lista das substâncias autorizadas para utilização nos produtos cosméticos.⁶

A figura 5.1 retrata de uma forma prática como devem ser colocados todos os requisitos anteriormente mencionados numa embalagem de um produto cosmético, utilizando como exemplo um gel de banho.



Figura 5.1. Requisitos que devem ser mencionados no rótulo de uma embalagem de um produto cosmético. Imagem adaptada de ²⁵, acedido em 26/07/2021.

No âmbito deste trabalho é importante informar o leitor acerca da legislação existente no âmbito das alegações que podem ou não ser contidas nos rótulos das embalagens. Esta é uma matéria legislada pela UE desde 2013, através do Regulamento da Comissão Europeia nº 655/2013, que estabelece critérios comuns para a justificação das alegações relativas aos produtos cosméticos. Este regulamento foi atualizado em 2017 através de um documento técnico intitulado “*Technical document on cosmetic claims*”, de 3 de julho de 2017, entrando em vigor a 1 de julho de 2019.^{6,26}

O anexo III do “*Technical document on cosmetic claims*” esclarece a isenção de determinados ingredientes que surge no rótulo de alguns produtos cosméticos. Assim, quando o rótulo apresenta a expressão “sem formaldeído”, efetivamente o produto terá de não conter a substância bem como nenhuma outra substância que permita a sua libertação. Por exemplo, se na formulação aparecer um componente que seja libertador de formaldeído,

deixa de ser possível utilizar esta alegação. Outro exemplo é quando um rótulo apresenta a alegação “sem conservantes”, o que significa que não pode conter nenhum componente que tenha demonstrado efeito protetor contra microrganismos e que não estejam incluídos no anexo V do Regulamento do CE nº1223/2009. De acordo com estas recomendações, alegações como “sem parabenos”, “sem fenoxietanol” ou “sem triclosan” também não devem ser permitidas, uma vez que nas concentrações máximas recomendadas, a sua utilização nas formulações cosméticas é autorizada, de acordo com o Regulamento do CE nº 1223/2009.²⁶

5.2.6. Ensaios em animais

Contrariamente ao que acontece com os medicamentos, em que há sempre ensaios em animais e posteriormente em humanos, nos cosméticos deixou de ser possível a comercialização de produtos ensaiados em animais na UE, desde 11 de março de 2013. Importa referir que se tratou de uma proibição gradual, tendo sido proibidos os ensaios em produtos acabados em 2004 e os ensaios com ingredientes cosméticos em 2009. Por último, os cosméticos que tenham sido objeto de ensaios mais complexos tiveram, então, como data limite de comercialização março de 2013.^{6,27} A UE recomenda que se utilizem métodos alternativos aos ensaios de produtos acabados e ingredientes em animais, desde que esses métodos sejam igualmente satisfatórios e garantam a segurança dos consumidores.^{4,6} Frequentemente estão presentes nas embalagens dos produtos cosméticos símbolos de organizações que certificam que efetivamente os produtos não são testados em animais, como é o caso do símbolo *Leaping Bunny Program* ou da *Peta*.^{28,29}

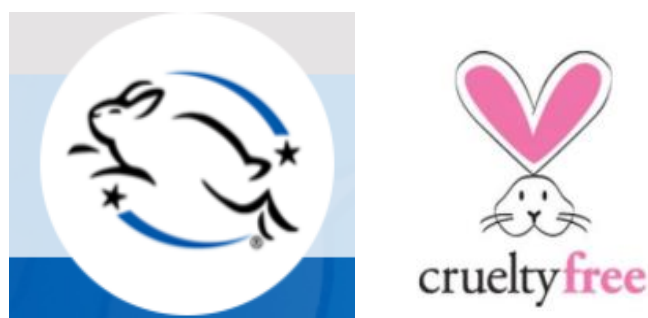


Figura. 5.2. Exemplos de logotipos de coelhos utilizados nas alegações “não testado em animais.

Disponível em ²⁸ e ²⁹, acessido em 26/07/2021.

Contudo, os testes em animais no âmbito do medicamento são permitidos na investigação translacional ou aplicada tendo em vista a prevenção, o diagnóstico ou o tratamento de

doenças em seres humanos ou animais e no desenvolvimento, produção ou controlo da qualidade, da eficácia e da segurança de medicamentos. No entanto a partir de 2013, entrou em vigor diretiva 2010/63/EU que preconizou medidas para a proteção dos animais utilizados para fins científicos, sobretudo para investigação fundamental ou aplicada destinada, em especial, à produção de produtos médicos.³⁰

6. A pele e as mucosas: anatomofisiologia

A pele consiste no maior órgão do corpo humano, sendo fundamental para a sobrevivência humana uma vez que atua como barreira protetora de agentes do meio exterior (vírus, bactérias) bem como apresenta funções reguladoras, sensoriais e excretoras.³¹ Além da pele, neste capítulo serão mencionados seus anexos: o pelo, as glândulas sebáceas e sudoríparas e as unhas.

6.1. Constituição da pele

A pele é um órgão de revestimento complexo e heterogêneo caracterizado por uma estrutura própria, estratificada em três camadas distintas, mas que funcionalmente estão intimamente relacionadas: epiderme, derme e hipoderme. A figura 6.1 contém os constituintes da pele, nomeadamente, a epiderme, camada mais superficial da pele, a derme, camada de tecido conjuntivo que está unida à hipoderme.^{4,32,33}

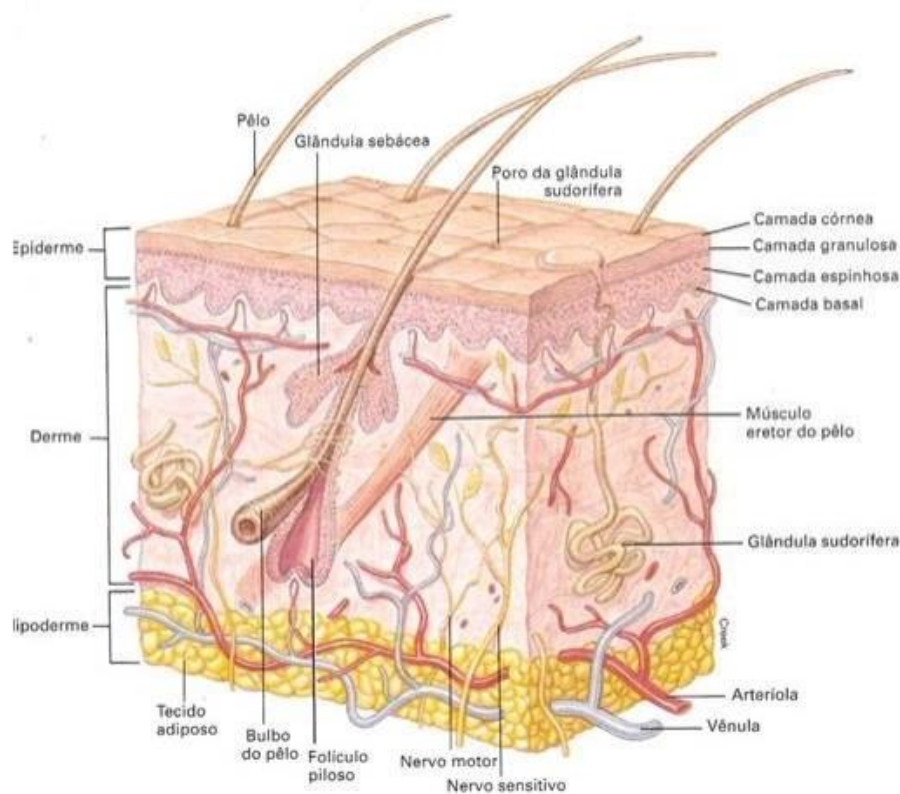


Figura 6.1. Constituintes da pele. Disponível em ³⁴, acessado em 26/07/2021.

6.1.1. Epiderme

A epiderme é uma camada de tecido epitelial pavimentoso estratificado, separado da camada papilar da derme por uma membrana basal. É constituída por diferentes camadas sobrepostas. A camada mais profunda corresponde à camada basal, constituída por células vivas, seguindo-se a camada espinhosa, a camada granulosa, a camada translúcida e a camada córnea. As células presentes na epiderme em quantidade mais significativa são os queratinócitos, responsáveis pela produção de queratina, pela resistência estrutural e pela permeabilidade; as células de Langerhans, que fazem parte do sistema imunitário; as células de Merkel, responsáveis pela deteção do tato e pressão superficiais; e os melanócitos.^{4,32}

A figura 6.2 representa as diferentes camadas da epiderme bem como as suas principais células, conforme descrito anteriormente.

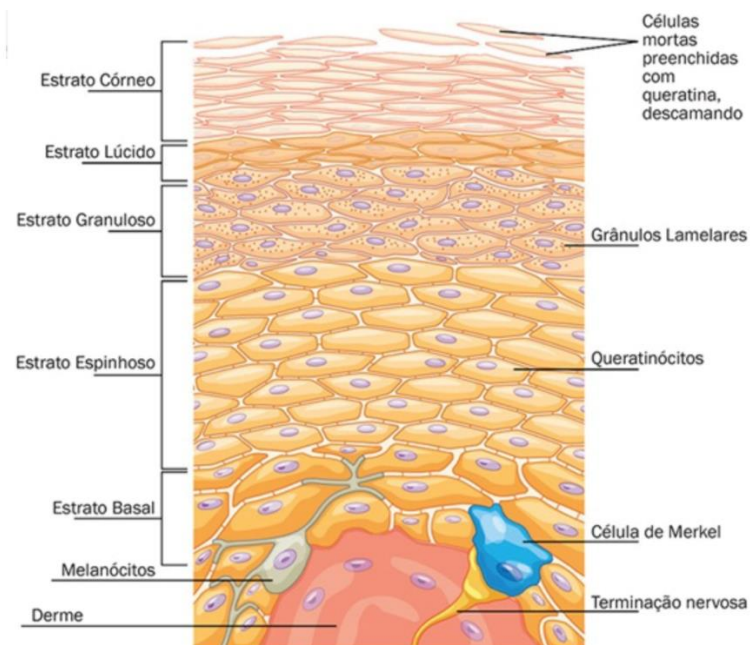


Figura 6.2. Estrutura da epiderme. Disponível em ³⁴, acessido em 26/09/2021.

As camadas estão em constante transformação, de modo a originarem uma camada final de células mortas, a camada córnea. Quando atingem a camada córnea as células mortas tendem a desagregar-se progressivamente através de um processo de exfoliação ou descamação superficial.⁴ As células são produzidas nas camadas mais profundas da epiderme por mitose. Assim que se formam novas células, estas empurram as células mais velhas para a superfície, onde descamam. As células mais exteriores deste conjunto estratificado protegem as células subjacentes e as células mais profundas em divisão vão substituindo as células perdidas à superfície, mudando a sua forma e a sua composição. Este processo é denominado

queratinização, uma vez que as células vão sendo preenchidas com queratina. É com base no processo de queratinização que se distinguem as diferentes camadas.³²

6.1.2. Derme

A derme é responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele, sendo constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos, algumas células adiposas e macrófagos. O colagénio trata-se do principal tipo de fibra do seu tecido conjuntivo, embora existam fibras de elastina e reticulares. É nesta camada da pele que se encontram, também, as terminações nervosas, que podem proporcionar as sensações de dor, prurido, cócegas e calor/frio; os recetores do folículo piloso para o tato superficial e os corpúsculos de Pacini, para o tato profundo; os corpúsculos de Meissner, que permitem a deteção da estimulação simultânea de dois pontos da pele; e os órgãos terminais de Ruffini, para que o tato e a pressão sejam mantidos.³²

A derme contém, ainda, folículos pilosos, músculos lisos, glândulas e vasos linfáticos. A derme encontra-se dividida em duas camadas: a camada reticular, mais profunda, e camada papilar, mais superficial. A camada reticular é a principal camada da derme e é contínua com a hipoderme, sendo constituída por tecido conjuntivo denso e irregular. A camada papilar é composta por papilas que se estendem em direção à epiderme, sendo por isso às vezes denominada por tecido conjuntivo laxo. Esta camada possui também numerosos vasos sanguíneos que fornecem nutrientes à epiderme suprajacente, removem produtos de excreção e ajudam a regular a temperatura do corpo.³²

A figura 6.3 representa a estrutura da derme como as suas principais camadas.

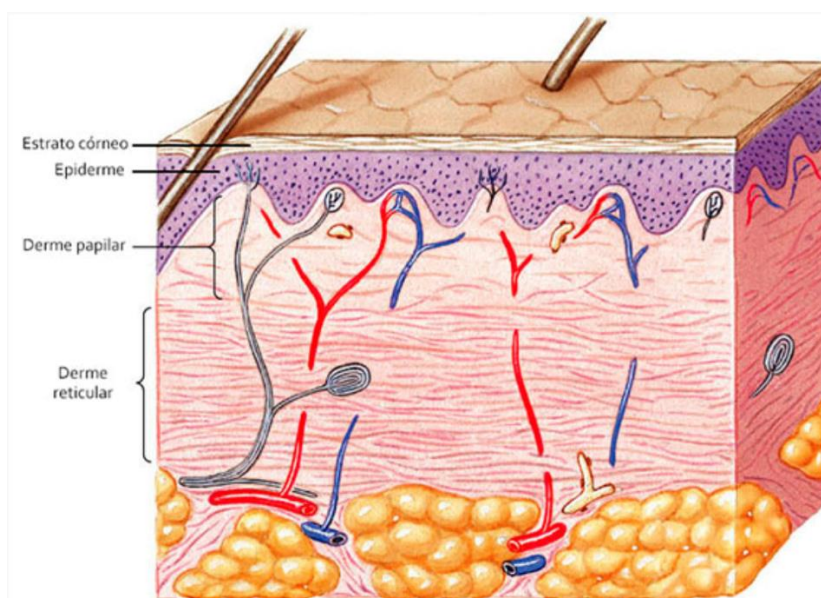


Figura 6.3 Estrutura da Derme. Disponível em ³⁴, acedido em 26/09/2021.

6.1.3. Hipoderme

A hipoderme é um tecido complexo de união aos órgãos internos que reveste e protege de uma forma mais direta. As principais células presentes nesta camada cutânea são as adiposas. É nesta camada que se dá a formação da celulite, por exemplo.⁴ Na figura 6.4 é possível visualizar um corte histológico da pele, correspondente à hipoderme.

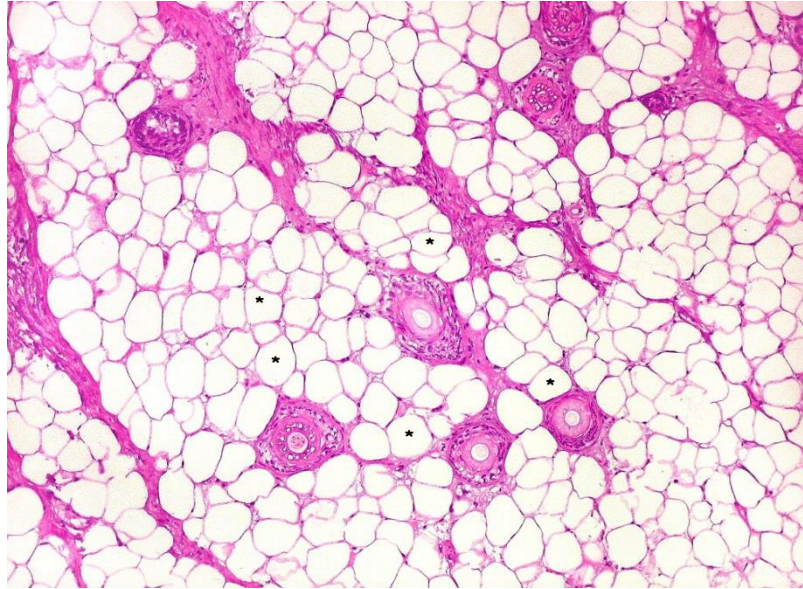


Figura 6.4. Corte histológico de pele que representa a hipoderme. Disponível em ³⁴, acessado em 26/09/2021.

O quadro 6.1 descreve a localização e a função de cada uma das camadas da epiderme, derme e hipoderme.

Quadro 6.1. Estruturas da pele, localização e respetiva função.³²

Estrutura	Localização	Função
Epiderme		
Camada Córnea	Camada mais superficial da epiderme Composta por 25 ou mais camadas de células pavimentosas mortas	Confere resistência estrutural (queratina) Previne a perda de água, (lípidos) Medeia a resistência à abrasão (descamação das células mais superficiais)
Camada translúcida	3 a 5 camadas de células mortas; transparente Presente na pele espessa Ausente na pele fina	Dispersão de queratohialina em torno das fibras de queratina
Camada Granulosa	2 a 5 camadas de células aplanadas e losângicas	Produção de grânulos de queratohialina Os corpos lamelares libertam lípidos das células
Camada Espinhosa	8 a 10 camadas de células polifacetadas	Produção de fibras de queratina; Forma corpos lamelares
Camada Basal	Camada mais profunda epiderme; Camada única de células cúbicas ou cilíndricas	Produção das células das camadas mais superficiais Os melanócitos produzem e fornecem melanina
Derme		
Camada papilar	As papilas projetam-se para a epiderme Tecido conjuntivo laxo	Traz os vasos sanguíneos para perto da epiderme As papilas dão origem às impressões digitais e plantares
Camada Reticular	Tapete de fibras de colagénio e de elastina; Tecido conjuntivo denso irregular	Principal camada fibrosa da derme Forma linhas de tensão Confere resistência e elasticidade
Hipoderme		
	Tecido conjuntivo laxo com abundantes depósitos de gordura	Une a derme às estruturas subjacentes; Tecido nervoso (armazenamento de energia) Isolamento e acolchoamento

6.2. Anexos cutâneos

Os anexos cutâneos compreendem o pelo, as glândulas sebáceas, as glândulas sudoríparas e as unhas. Seguidamente será feita uma breve descrição sobre cada um deles.

6.2.1. Pelo

O pelo é uma das características comuns em todos os mamíferos. Nos seres humanos, os pelos estão presentes em quase toda a pele, exceto nas palmas das mãos, nas plantas dos pés, lábios, mamilos, partes dos órgãos genitais externos, e segmentos distais dos dedos das mãos e dos pés.³²

Relativamente à sua estrutura, o pelo divide-se em haste e raiz. A haste encontra-se projetada para fora da superfície da pele, enquanto a raiz corresponde à parte que está abaixo da superfície da pele, que depois se expande para formar o bulbo piloso. A nível morfológico grande parte da raiz bem como da haste do pelo são constituídas por colunas de células epiteliais queratinizadas mortas, dispostas em três camadas concêntricas: a medula, o córtex e a cutícula. A medula corresponde ao eixo central do pelo, tratando-se de duas ou três camadas de células que contêm queratina mole. O córtex forma o corpo do pelo, sendo composto por células que contêm queratina dura. A cutícula é constituída por uma só camada de células, que forma a superfície do pelo. O folículo piloso é formado por uma bainha radicular dérmica e uma bainha radicular epitelial. A bainha radicular dérmica é a porção da derme que envolve a bainha radicular epitelial. A bainha radicular epitelial divide-se numa parte exterior e numa parte interior. Na abertura do folículo, a bainha radicular epitelial externa possui todas as camadas encontradas na pele fina. Na profundidade do folículo piloso, o número de células diminui até ao bulbo piloso, onde se encontra presente apenas a camada germinativa. No interior do bulbo piloso, encontra-se uma massa de células epiteliais indiferenciadas, a matriz, que produz o pelo e a bainha radicular epitelial interior. A derme cutânea projeta-se para o interior do bulbo piloso, como papila, e contém vasos sanguíneos que alimentam as células da matriz.^{4,32}

A figura 6.5 ilustra a constituição do pelo.

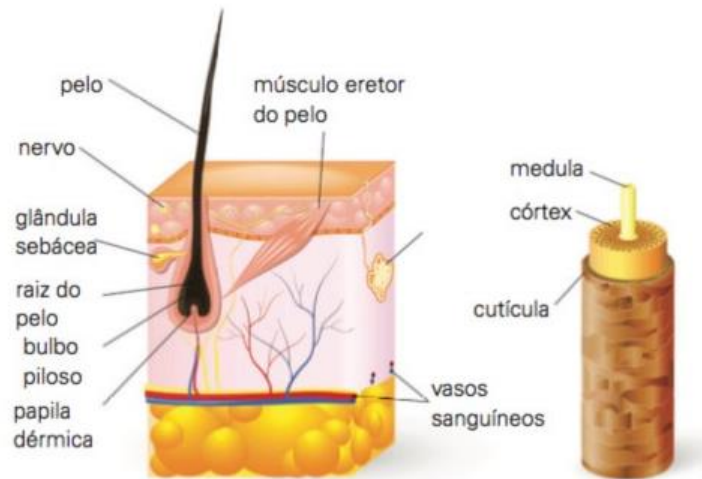


Figura 6.5. Estrutura do pelo. Disponível em ³⁴, acessido em 26/09/2021.

6.2.2. Glândulas Sebáceas

As glândulas sebáceas, localizadas na derme, são glândulas alveolares simples ou compostas que produzem sebo, uma substância oleosa, branca, rica em lípidos. São classificadas como glândulas holócrinas, uma vez que o sebo é libertado por lise e existe morte das células secretoras. A maior parte das glândulas sebáceas está unida através de um canal à parte superior dos folículos pilosos, a partir do qual o sebo engordura o cabelo e a superfície da pele. Isto evita a desidratação e protege contra algumas bactérias. Algumas glândulas sebáceas, localizadas nos lábios, nas pálpebras e nos órgãos genitais externos, não se encontram associadas a pelos, mas abrem-se diretamente na superfície da pele.³²

6.2.3. Glândulas Sudoríparas

Tradicionalmente existem dois tipos de glândulas sudoríparas: as écrinas e as apócrinas. As glândulas sudoríparas écrinas, consideradas o tipo mais comum, são glândulas glomerulares tubulares simples que se abrem diretamente na superfície da pele, através dos poros sudoríparos. As glândulas sudoríparas apócrinas são glândulas glomerulares tubulares compostas que normalmente se abrem nos folículos pilosos acima da abertura das glândulas sebáceas.³²

Na figura 6.6 é possível visualizar a estrutura das glândulas sudoríparas écrinas e apócrinas.

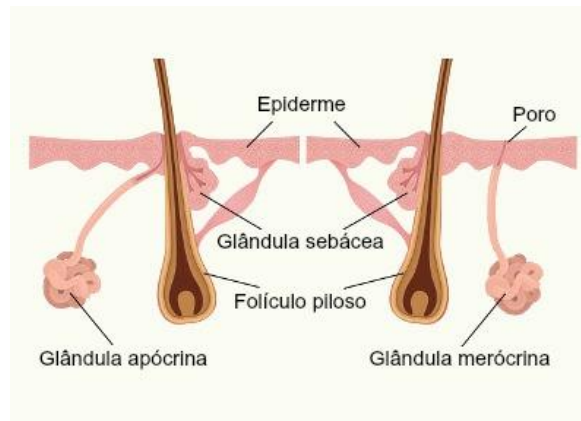


Figura 6.6. Glândula sudorípara. Disponível em ³⁴, acessado em 26/09/2021.

6.2.4. Unhas

As unhas estão presentes nos segmentos distais dos dedos dos primatas, enquanto a maior parte dos outros mamíferos possuem garras ou cascos. As unhas têm como função proteger as extremidades dos dedos, auxiliar a manipulação e a preensão dos objetos pequenos. A unha compreende duas partes: a raiz da unha, proximal, e o corpo da unha, distal. A raiz da unha é coberta pela pele e o corpo é a parte visível da unha. Os bordos proximais e laterais da unha encontram-se cobertos por pele denominada prega ungueal, sendo mantidos no seu lugar pelo sulco ungueal. A camada córnea da prega ungueal cresce sobre o corpo da unha, formando o eponíquio ou cutícula. Por baixo da extremidade livre do corpo da unha encontra-se o hiponíquio, uma região espessada da camada córnea. A raiz da unha e o corpo da unha unem-se ao leito ungueal, cuja porção proximal é a matriz ungueal. No leito ungueal e na matriz ungueal encontra-se presente apenas a camada germinativa. A matriz ungueal é mais espessa do que o leito ungueal e produz a maior parte da unha. A unha é constituída por camada córnea, contendo queratina dura que lhe confere dureza.³²

A figura 6.7 representa a estrutura da unha.

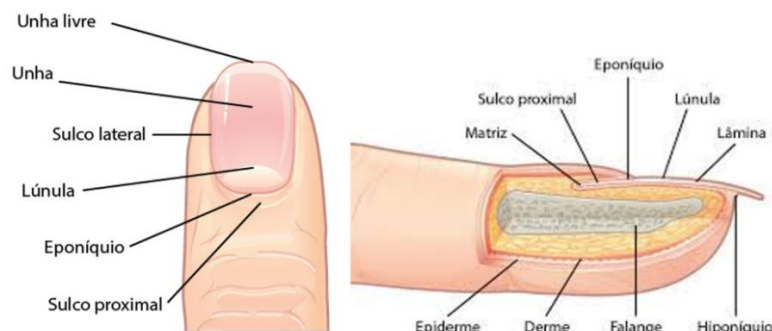


Figura 6.7. Estrutura da unha. Disponível em ³⁴, acessado em 26/09/2021.

6.3. Classificação dos tipos e estados de pele

6.3.1. Tipos de pele

Habitualmente a pele é classificada em quatro tipos, tendo em conta a produção de matéria gorda por parte das glândulas sebáceas: pele normal, seca, oleosa e mista. Adicionalmente pode considerar-se a pele sensível como outro tipo de pele, dada a crescente popularidade na procura por produtos cosméticos destinados a este tipo específico.⁴

A pele normal caracteriza-se por ter uma textura saudável, aveludada, lustrosa, grão fino, sedosa ao tato, produzindo gordura em quantidade adequada de modo a permitir a inexistência de excesso de brilho ou de ressecamento. Este seria o tipo de pele ideal, no entanto é pouco comum, uma vez que normalmente todas as peles apresentam as suas particularidades.^{4,35}

A pele seca apresenta perda excessiva de água, poros pouco visíveis, pouca luminosidade, tendência descamativa, vermelhidão ou surgimento de pequenas linhas e fissuras. A pele seca pode ser resultado de fatores ambientais, comportamentais bem como fisiológicos. Nos fatores ambientais incluem-se o tempo frio e seco, o vento e a radiação ultravioleta. Os comportamentais relacionam-se com a utilização de produtos cosméticos que contenham tensoativos detergentes, nomeadamente, os que possuem cadeias de carbono saturadas (C₁₀-C₁₂) e alguns sulfatos, e solventes que vão interferir na capacidade de defesa da barreira córnea. A nível fisiológico podem conduzir à pele seca fatores genéticos ou hormonais como, por exemplo, na menopausa ou distúrbios tiroideais.^{4,33,35}

A pele oleosa corresponde a uma produção de sebo superior àquilo que seria normal, apresentado os poros dilatados, maior propensão à formação de acne e de borbulhas. A causa da pele oleosa pode dever-se a fatores genéticos, hormonais e comportamentais (excesso de sol, stress, dieta rica em alimentos com elevada quantidade de gordura).^{33,35}

A pele mista é o tipo de pele mais frequente, caracterizando-se por um aspeto oleoso com poros dilatados na “zona T” (testa, nariz, queixo), enquanto no restante rosto a pele pode apresentar-se seca.³⁵

6.3.2. Sistema de classificação *The Baumann Skin Typing System*

A escala de *Baumann Skin Typing System* (BSTS) consiste numa nova abordagem à classificação do estado real da pele, que permite ajudar os profissionais que aconselham produtos cosméticos a decidir sobre qual o produto mais adequado para cada indivíduo. O

BSTS possui quatro parâmetros de avaliação da pele: oleosa versus seca, sensível versus resistente, pigmentada versus não pigmentada e enrugada versus firme. Assim de acordo com o BSTS existem dezasseis tipos de pele que podem ser considerados, que correspondem às combinações possíveis entre os parâmetros de avaliação (quadro 6.2).^{4,33}

Quadro 6.2 Combinações dos parâmetros de avaliação dos tipos de pele segundo a escala *Baumann Skin Typing System* (BSTS).⁴

Tipos de pele segundo BSTS					
	Oleosa pigmentada	Oleosa não pigmentada	Seca pigmentada	Seca não pigmentada	
Sensível	Oleosa, sensível, pigmentada e com rugas	Oleosa, sensível, não pigmentada e com rugas	Seca, sensível, pigmentada e com rugas	Seca, sensível, não pigmentada e com rugas	Enrugada
Sensível	Oleosa, sensível, pigmentada, repuxada e sem rugas	Oleosa, sensível, não pigmentada, repuxada e sem rugas	Seca, sensível, pigmentada, repuxada e sem rugas	Seca, sensível, não pigmentada, repuxada	Firme
Resistente	Oleosa, resistente, pigmentada e com rugas	Oleosa, resistente, não pigmentada e com rugas	Seca, sensível, pigmentada e com rugas	Seca, sensível, não pigmentada e com rugas	Enrugada
Resistente	Oleosa, resistente, pigmentada, repuxada e sem rugas	Oleosa, resistente, não pigmentada, repuxada e sem rugas	Seca, resistente, pigmentada, repuxada e sem rugas	Seca, resistente, não pigmentada, repuxada e sem rugas	Firme

7. Principais formulações com aplicação cosmética

De uma forma genérica, as formas farmacêuticas podem dividir-se em:

- líquidas – prepararam-se sob a forma de soluções, suspensões ou emulsões;
- sólidas – incluem pós com ação suavizante e lubrificante, barras e lápis com ativos;
- semissólidas – grupo que abarca maior quantidade de formulações de aplicação sobre pele e mucosas. Englobam as pomadas, os cremes, os geles e as pastas.³⁶

Neste capítulo serão descritas as principais formulações utilizadas nas formulações cosméticas, bem como os seus ingredientes. A formulação cosmética é essencialmente constituída por um excipiente ou veículo, de natureza variável, no qual são introduzidos ingredientes específicos, que podem ser ativos. Um ingrediente corresponde a toda a matéria-prima que, incluída nas formulações cosméticas se junta aos ativos ou às suas associações para lhes servir de veículo, possibilitar a sua preparação e melhorar a estabilidade, bem como modificar as suas propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas da formulação e a sua biodisponibilidade.⁴

As diferentes formulações cosméticas, dada a sua especificidade, estão divididas de acordo com a sua função: higiene e proteção, hidratação e produtos decorativos.

7.1. Produtos cosméticos de higiene e proteção

As formulações cosméticas que têm como finalidade a higiene e proteção da pele bem como das respetivas mucosas são os sabonetes sem sabão, *pains de toilette*, *synthetic detergents (syndet)*, *combination bars*, antitranspirantes, desodorizantes, produtos capilares como champô, condicionadores e tintas de cabelo, os produtos depilatórios, os protetores solares e os dentífricos.

7.1.1. Cosméticos de higiene

- **Sabonetes sem sabão**

Os sabonetes sem sabão são os produtos de higiene de última geração, constituídos por detergentes sintéticos não iónicos prensados que lhes proporcionam a forma de sabonetes. O seu pH apresenta um valor próximo do pH da pele, não sofrem precipitação em presença de sais, podendo ser utilizados em água do mar, com formação de uma espuma satisfatória.

Um ingrediente bastante utilizado é o cocoilsetionato de sódio que, juntamente com componentes aditivos, visa fornecer ao produto final as melhores características de qualidade e de aceitação cosmética.^{4, 37}

- **Syndet**

A designação de *syndet* refere-se um produto de higiene na forma de gel, formulado sem sabão e com uma combinação de tensioativos. Comumente, é utilizada a combinação dos ingredientes cocoamfoacetato de sódio tamponado com ácido cítrico, que protege a acidez da pele e da atividade enzimática, e mantém a sua função barreira, impedindo o ressecamento. Pode recorrer-se, também, a substâncias derivadas do óleo de coco, nomeadamente, o cocoilsetionato de sódio, ao laurilsulfato de sódio ou potássio, e ao laurilsulfosuccinato de sódio, utilizado como espessante. O teor de agentes tensioativos deve ser de 46%, sendo que os aniônicos devem corresponder a 43% +/- 2,5%.^{4, 33, 37}

- **Combination bars**

Os *combination bars*, igualmente designados por *combi* ou *combo bars*, são produtos de higiene corporal que contêm diferentes proporções de sabão em conjunto com detergentes sintéticos. O seu comportamento varia de acordo com a proporção de sabão ou detergente sintético incluído na formulação, podendo ser mais sabonete ou detergente sintético. A presença de sabão pode provocar o aparecimento de sais insolúveis quando são utilizados em contacto com águas duras, o que pode provocar precipitação desagradável.^{4, 33}

- **Bases de sabão**

As bases de sabão encontram-se em desuso no mercado atual, embora a sua utilização tenha sido feita desde o tempo da civilização romana. O seu fabrico era feito com base em ingredientes naturais, o que dificultava a padronização. O processo laboral era intenso para a obtenção de um produto de qualidade e refinado, tendo em vista atingir um pH adequado e com emoliência e aroma agradáveis.^{4, 38}

- **Bases sintéticas**

As bases sintéticas são compostas por tensioativos sintéticos que, quando prensados, adquirem a forma de sabonetes, agradáveis para a pele, com pouca agressividade e pH neutro. Um dos exemplos comerciais foi o sabonete Dove, criado em 1955. Destacam-se

como ingredientes principais os cocoilsetionatos de sódio, os sulfosuccinatos, os alquil-éter-gliceril sulfonatos, os sulfatos de cocoil monoglicerídeos de sódio e as betaínas.⁴

- **Antitranspirantes e desodorizantes**

As tarefas diárias bem como a vida em coletivo na sociedade exigem cuidados especiais para prevenir a transpiração e os odores associados. A transpiração é um processo natural e essencial para o bom funcionamento do organismo, contudo, quando excessiva pode provocar problemas, não só pelos motivos relacionados com o odor, mas também porque é desconfortável e pode provocar complicações, como lesões cutâneas. Assim, existe muita preocupação em controlar as secreções sudoríparas. As soluções encontradas passam pela utilização de antitranspirantes e desodorizantes, estes que podem ter uma ação bactericida ou absorvente de odor. O quadro 7.1. apresenta os diferentes produtos de higiene que têm como finalidade controlar a transpiração.^{4, 39}

Quadro 7.1. Produtos de higiene com o objetivo de controlar a transpiração e respetivo modo de atuação: antitranspirantes e desodorizantes.^{4, 39}

Produto de Higiene	Função
Antitranspirantes	Reduzir a transpiração, sem bloquear completamente a sudação natural Principais ativos: sais de alumínio e de ácidos fortes em conjunto com sais de ácidos fracos (acetato, formiato e lactato)
Desodorizantes	Bactericida Contêm ativos com ação bactericida ou bacteriostática Evitam a degradação por parte das bactérias dos derivados proteicos do suor em amidas e aminas Principais ativos: sais de amónio quaternário, ésteres salicílicos halogenados e álcool
	Absorvente de odor Substância patenteada sob nome comercial de Glillocin®, constituída, principalmente, por ricinoleato de zinco Captação físico-química, com retenção no interior das moléculas das frações que provocam mau odor, oriundas das matérias orgânicas do suor

Relativamente às formas farmacêuticas propriamente ditas, os antitranspirantes e desodorizantes podem ser formas farmacêuticas líquidas, nas quais se incluem as loções, os

aerossóis, os *squeeze-spray* e o *roll-on*, ou fluídas e sólidas, tais como cremes, cremes-gel, sticks e sabões.⁴

- **Loções**

Os antitranspirantes e os desodorizantes líquidos são constituídos por soluções aquosas compostas por sais de alumínio, por exemplo, e contêm uma quantidade maior ou menor de etanol, com o objetivo de favorecer a vaporização (com efeito imediato de frescura) e dissolver os perfumes. O glicerol, sorbitol ou o polietilenoglicol podem ser utilizados com o intuito de aumentar a viscosidade do preparado, favorecendo a aderência do produto após a aplicação. Uma redução da agressividade dos sais de alumínio de pH baixo é conseguida pela adição de substâncias que funcionam como tampão, nomeadamente, a ureia e o bórax. Os desodorizantes são soluções hidroalcoólicas (etanol a 60%, álcool isopropílico a 50% ou álcool n-propílico a 30-35%), onde foi solubilizado o ativo bactericida ou bacteriostático e às quais foram adicionados emolientes e tensoativos para dissolver os perfumes.⁴

- **Aerossóis**

Os aerossóis são as formas farmacêuticas mais populares dada a sua rápida e fácil aplicação. Atualmente os propelentes utilizados correspondem a uma mistura de propano, butano e isobutano, embora, anteriormente, se utilizassem gases freon. Estes foram, contudo, retirados porque continham clorofluorocarbonetos, que destroem a camada de ozono.^{4,40}

- ***Squeeze-Spray***

O *squeeze-spray* constitui um sistema fácil e barato, que consiste num recipiente de plástico mole (policloreto de vinilo de baixa densidade), ativado por simples pressão manual do corpo do frasco, liberta o conteúdo numa nuvem grosseira de gotículas.⁴

- ***Roll-On***

O *roll-on* constitui uma forma de embalagem para as soluções líquidas muito viscosas, em que os espessantes mais utilizados são a metilcelulose, a hidroximetilcelulose na concentração de 0,4 a 0,7%. As soluções são acondicionadas em frascos com tampa formada por uma esfera de plástico, que rola sobre a pele, resultando na aplicação de uma fina película de produto. Corresponde a uma apresentação farmacêutica eficaz, económica. Atualmente estas formulações têm na sua constituição silicone e alguns dos seus derivados,

nomeadamente, o dimeticone, que proporcionam uma ação lubrificante e um efeito sedoso, não engordurante, o que permite a formação de uma película fina de fácil evaporação.⁴

- **Creμες**

Entre os cremes antitranspirantes, os que merecem maior interesse são os cremes O/A. Na formulação estão presentes agentes emulsivos do tipo aniónico, sais de ácido com efeito adstringente, agentes estabilizadores do tipo monoestearato de glicerilo. O propilenoglicol é utilizado como agente humectante, com o objetivo de reter a humidade do creme.⁴

- **Creμες geles em “bastão” (*stick*)**

Os cremes geles em “bastão” são obtidos normalmente dissolvendo estearato de sódio e outros ingredientes em álcool, com refluxo, ou obtendo um sabão mediante a saponificação entre o hidróxido de sódio e ácido esteárico. No final obtém-se um sabão gelificado. Nesta formulação, as proporções de álcool, água e de complexo de alumínio devem manter-se perto do limite de modo a se obter um bastão transparente.⁴

- **Sabões desodorizantes**

Os sabões desodorizantes são constituídos por sabões nos quais estão incorporados agentes antissépticos.⁴

7.1.2. Produtos capilares

Entre os produtos cosméticos capilares destacam-se o champô, o condicionador e as colorações. Seguidamente será dado ênfase a esses três produtos de aplicação ao nível do cabelo.

- **Champô**

O champô atual é um produto cosmético cuja apresentação pode estar na forma de um líquido, límpido ou opaco, um gele ou um creme. A principal função do champô é a limpeza do cabelo e do couro cabeludo, complementada, sempre que possível por características acessórias que facilitam a obtenção de um cabelo suave, brilhante e fácil de pentear.^{4, 41}

Na formulação de um champô predominam as substâncias tensioativas, que apresentam várias funções consoante a sua estrutura química, podendo ser molhantes, detergentes emulsionantes ou agentes formadores de espuma.⁴

Os tensoativos mais utilizados nestes produtos cosméticos são:

- ✓ lauril sulfato de sódio – é muito utilizado como agente de limpeza devido ao seu elevado poder espumante, e à sua facilidade em aumentar a viscosidade. Trata-se de um tensoativo aniônico, que em grande concentração pode ser irritante para a pele, o que pode ser minimizado pela utilização de outros tensoativos;
- ✓ lauril sulfato de amônio – tem grande poder espumante, sendo fácil aumentar a viscosidade nas preparações para uso cosmético, mas a concentração elevada deste aniônico também pode ser causadora de irritação cutânea;
- ✓ lauril éter sulfosuccinato de sódio – trata-se de um produto lavante suave e bom formador de espuma;
- ✓ cococarboxianfoglucinato de sódio – deriva do óleo de coco e é um tensoativo anfotérico suave;
- ✓ decil poliglicosídeo – derivado de substâncias vegetais, apresenta-se como tensoativo suave indicado para champôs para bebés.^{4, 41}

- **Condicionador**

Os condicionadores têm como função facilitar o pentear com o pente mantendo o cabelo com uma certa lubrificação da superfície da fibra, prevenir o cabelo crespo e dar um certo brilho ao cabelo.^{4, 41}

Os condicionadores podem ser divididos em quatro principais categorias, de acordo com os seus principais componentes:

- ✓ os formadores de filme – utilizados como fibras de revestimento com uma fina camada de polímero;
- ✓ com proteínas – são pequenas proteínas que penetram na haste do cabelo, aumentando temporariamente a resistência da fibra;
- ✓ os surfactantes catiónicos em que predominam as cadeias longas de amónios quaternários – induzem a formação de uma película fina no cabelo, auxiliando a maleabilidade e o brilho do mesmo. Incluem-se substâncias como o estearilbenzil-dimetil-amônio o cloreto de cetil-trimetil-amônio e o diestearilmetilamônio;
- ✓ derivados do silicone – reduzem a eletricidade estática e a fricção. Incluem-se substâncias como dimeticone.^{4, 41}

No domínio dos ingredientes com efeito condicionador mais comum são o álcool cetílico e o brometo de cetrimónio. O álcool cetílico cobre a haste do cabelo e facilita a passagem do pente quando o cabelo está molhado, enquanto o cloreto de cetrimónio tem um papel antiestático que desenvolve um brilho visível no cabelo.⁴

- **Coloração**

A coloração permanente resiste às lavagens com champôs e têm uma duração superior a um mês, tendo capacidade de colorir cabelos brancos. Os produtos a impregnar apresentam originalmente uma cor branca e os líquidos acompanhantes são incolores, têm um efeito precursor da coloração e necessitam de um fornecimento de oxigénio para formar as cores desejadas.⁴

7.1.3. Depilatórios

Os produtos depilatórios têm como objetivo remover os pelos, seja com um intuito estético ou medicinal. Como formas farmacêuticas mais relevantes podem considerar-se as ceras e os cremes depilatórios.

As ceras depilatórias são compostas por uma mistura de colofónia (resina de pinheiro) com cera de abelhas ou equivalente e outros aditivos de conforto (óleos essenciais, extratos de plantas). A aplicação das ceras é feita recorrendo a processos tradicionais com espátula ou recorrendo a aplicadores que espalham de modo uniforme o produto. Após arrefecimento, a cera é puxada com vigor no sentido contrário à direção dos pelos, sendo o processo repetido sempre que necessário para a remoção total dos pelos.⁴

Os cremes depilatórios são utilizados para a remoção de pelos com a aplicação de um creme que contém na sua constituição substâncias com poder redutor como o tioglicolato (derivado do enxofre) que vai quebrar a ligação do aminoácido cisteína, constituinte da proteína fundamental do pelo, a queratina.⁴

7.1.4. Protetores Solares

Os protetores solares apresentam-se sob a forma de soluções (oleosas ou hidroalcoólicas), emulsões (O/A ou A/O), geles hidroalcoólicos ou oleosos e *sticks*, especialmente para proteção dos lábios.⁴

7.1.5. Dentífricos

Os dentífricos mais usados são constituídos por pastas mais ou menos fluidas, de modo a poderem sair do opérculo da bisnaga sem grande esforço. O principal objetivo da sua utilização prende-se com limpar, manter e melhorar a saúde dos dentes e das gengivas. Os componentes mais utilizados são os agentes abrasivos, que eliminam por fricção os resíduos dos alimentos e a placa bacteriana aderida ao esmalte dental, de modo a não prejudicarem a integridade do esmalte, como o carbonato de cálcio, o fosfato de cálcio desidratado ou o pirofosfato de sódio, os agentes tensoativos, como o laurilsulfato de sódio, e os fluoretos que conferem proteção dentária.^{4, 42}

7.2. Produtos cosméticos de hidratação

Cremes Cosméticos

A utilização de cremes cosméticos tem como principais objetivos conservar ou tornar a pele mais suave e fresca, proteger a pele contra os maus-tratos e agressões, fornecer à pele substâncias gordas e água superficial, retardar a formação das rugas e limpar em profundidade.⁴

Os cremes cosméticos classificam-se, de acordo com a sua aplicação e composição, em:

- Cremes oleosos ou emulsões A/O, que dão a sensação de untuosidade quando aplicados na pele;
- Cremes secos ou emulsões O/A, que quando aplicados deixam a pele opaca.

Neste subcapítulo incluem-se os cremes de dia, nos quais se enquadram os que são constituídos por estearatos, por álcoois gordos, por ésteres glicólicos e gliceróleos, os cremes gordos de dia e as bases de maquilhagem. Por último, destaque para os cremes de noite e para os leites ou emulsões fluídas.⁴

7.2.1. Cremes de dia

Os cremes de dia protegem a epiderme das impurezas e alterações climatéricas ao mesmo que beneficiam a aplicação de outros produtos, nomeadamente, produtos de maquilhagem. As propriedades primordiais de um creme de dia prendem-se com ser hidratante, não irritar a pele, possuir pH neutro ou ligeiramente ácido, espalhar-se de forma fácil e uniforme na epiderme, não deixar a pele brilhante e com aspeto oleoso, não ser oclusivo, possuir um perfume suave e agradável, não oxidar, ter bons atributos de conservação e ser lavável com água.⁴

No quadro 7.2. apresentam-se os tipos de cremes de dia bem como as suas principais características e constituintes.

Quadro 7.2. Tipos de creme de dia com as respectivas características e principais componentes. ⁴

Características	Principais componentes
Cremes de dia com estearatos	
Conhecidos como “cremes evanescentes”, pois contêm uma grande porção de água Forma-se uma película de ácido esteárico sobre a epiderme	Coemulsionantes: álcool cetosteárico, ceras de abelhas ou óleos hidrogenados; Parafina líquida: ação viscosificante Melhoram a aplicação: ésteres de ácidos gordos saturados (caprílico ou láurico)
Cremes de dia à base de álcoois gordos	
Incorporam a maioria dos ingredientes cosmetológicos e farmacêuticos Emulsionam todos os materiais gordos (animal, vegetal, mineral)	Fase oleosa constituída por álcoois gordos – álcool cetosteárico (Lanette®) Agente emulsificante aniónico do tipo alquilsulfato
Cremes de dia à base de ésteres glicólicos e gliceróleos	
Utilizam-se mais em cremes de proteção e protetores solares	Agentes emulsivos não iónicos O/A Formam-se por esterificação do ácido esárico com a glicerina (monoestearato de glicerilo) e também esterificando-o com vários glicóis: monoestearato de polietilenoglicol 400 e diestearato de polietilenoglicol 300
Cremes gordos de dia	
Textura untuosa Apropriados para aos rostos com pele muito seca	Contém mais de 50% de substâncias gordurosas
Bases de maquilhagem	
Emulsões O/A com alguns pigmentos que conferem um tom natural à pele	Glicerol: melhora a aderência dos pós de maquilhagem Derivados do silicone: melhora sensorial da formulação

7.2.2. Cremes de noite

Os cremes de noite são por norma cremes gordos que, têm como finalidade colocar a pele num estado de equilíbrio biológico. Estes cremes destinam-se preferencialmente a indivíduos que possuem pele seca, no entanto, também podem ser indicados para pele normal ou mesmo em peles oleosas quando necessário. As principais características deste tipo de creme passam por ter uma composição semelhante, tanto quanto possível, ao sebo cutâneo, deixar, na superfície da pele, uma fina película permeável à água, ser espalhado com facilidade e não deixar uma sensação pegajosa, não deve conter substâncias irritantes, ser bem absorvido pela pele, ser neutro ou ligeiramente ácido, ser estável e de conservação longa.⁴

Relativamente à forma farmacêutica, a maioria dos cremes de noite baseia-se em emulsões A/O, pois os emulsionantes empregues são geralmente do tipo A/O como, por exemplo, a lanolina e seus derivados, álcoois gordos e ésteres de álcoois polivalentes. Nestas formulações é possível encontrar outros componentes como os óleos vegetais (amêndoas doces, amendoim, abacate), ceras (cera de abelhas) e matérias gordas minerais, como a parafina e a vaselina.⁴

7.2.3. Leites ou emulsões fluídas

Os leites ou emulsões fluídas apresentam o mesmo tipo de composição da maior parte dos cremes, no entanto, distinguem-se pela sua formulação e composição quantitativa e qualitativa distinta. Os leites são constituídos na sua grande parte por uma fase aquosa (cerca de 80 a 85%), sendo o restantes óleo e outros aditivos compostos, nomeadamente agentes emulsivos. Os leites podem ser divididos em duas grandes aplicações, os leites corporais e os leites de limpeza.⁴

Os leites corporais destinam-se a serem aplicados sobre grandes superfícies corporais, tendo em vista refrescar e hidratar a pele e enquanto os leites de limpeza devem ser adequados a vários tipos de pele, pelo que a sua fase oleosa bem como os aditivos adicionados devem ter essa finalidade em consideração. Os componentes mais comuns são o ácido esteárico emulsionificado com uma base suave, óleos de origem vegetal e derivados de hidrocarbonetos como a vaselina.⁴

7.3. Produtos decorativos

A cosmética decorativa do rosto está representada por uma panóplia de produtos em que se destacam principalmente como ativos os pigmentos, seja na forma solúvel seja na forma insolúvel. De acordo com o definido no Regulamento do CE nº 1223/2009 existe uma lista no Anexo IV com os corantes permitidos e as restrições ao uso em cosméticos.^{4,6}

Os produtos de maquiagem estendem-se por uma enorme série de apresentações, das mais simples às mais rebuscadas e são representadas por uma variedade enorme de formulações. Apresentam-se na forma de pós simples, compactos, cremes fluidos ou espessos, *sticks* ou batons, canetas, lápis.⁴

O verniz para as unhas pode inserir-se na cosmética decorativa, pois tanto dissimula as imperfeições e anomalias estéticas como as protege dos traumatismos domésticos. O verniz das unhas é constituído no essencial por resinas, plastificantes, e alguns princípios que tornam as unhas de um ponto de vista cosmético mais atrativas, como sejam substâncias com carácter nacarado e/ou agentes espessantes para manter o produto uniforme na aplicação.⁴ Assim podem considerar-se três tipos de vernizes:

- ✓ transparente – não contém pigmentos nem corantes, ou pode conter um corante muito ténue;
- ✓ opaco – devido à adição de pigmentos corados ou corantes, apresenta toda uma paleta de cores;
- ✓ nacarado – contém resíduos de escamas de peixe, partículas de mica ou alumínio.⁴

7.4. Principais ingredientes utilizados nas formulações cosméticas

Tendo em conta o âmbito desta dissertação, importa destacar quais são os ingredientes que estão presentes regularmente nas formulações cosméticas, bem como referenciar algumas das suas características. A composição das formulações terá influência sobre os seus efeitos e sobre a libertação dos ativos. Os ingredientes utilizados podem ser substâncias de origem natural ou sintética e ser constituídos por um sistema de uma ou várias fases. De acordo com a natureza das formulações onde vão ser incorporados podem classificar-se os ingredientes em sistemas A/O e em sistemas O/A. Nos sistemas A/O incluem-se ingredientes hidrofóbicos, bases de absorção e ingredientes tipo emulsão A/O.⁴³ O quadro 7.3 resume estas categorias de ingredientes.

Quadro 7.3. Ingredientes hidrofóbicos, bases de absorção e ingredientes do tipo emulsão A/O que podem ser encontrados em formulações cosméticas, e respetivas características. ⁴³

Tipo de ingrediente e função	Exemplos
Hidrófobo	
Veículo de carácter oleoso, que evita a evaporação e aumenta a hidratação	<p>Vaselina e parafina: provêm do petróleo bruto, são compatíveis com a maioria dos ativos e têm elevado poder oclusivo</p> <p>Silicones: compostos por cadeias com átomos de oxigénio e sílica; têm elevada estabilidade química; em contacto com a pele formam uma película fina, emoliente e protetora</p> <p>Ceras: misturas de ácidos e álcoois de elevado peso molecular, ácidos livres e hidrocarbonetos saturados. Mais utilizada é a cera de abelhas. Outras: cera de carnaúba, cera de candelila, espermacete</p> <p>Óleos vegetais: extraídos através de um processo de extração a quente ou a frio; mais comuns o azeite, o óleo de amêndoas, o óleo de amendoim e o óleo de milho</p>
Base de absorção	
Não contém água, constituída por veículos hidrófobos com agentes emulsivos A/O, sendo de difícil remoção com água	<p>Lanolina: possui carácter hidrofílico, elevada compatibilidade com a pele dada a semelhança em termos de composição com os lípidos cutâneos</p> <p>Desvantagens: é instável, com tato e cheiro desagradáveis e elevada consistência</p> <p>Alternativa: álcoois de lanolina ou lanolina acetilada, têm uma maior pureza, elevada capacidade de incorporação de água e princípios ativos, bem como uma textura mais agradável.</p>
Emulsão A/O	
denominada <i>cold-creams</i> e constitui emulsões termolábeis (perdem água em contacto com a pele)	Vaselina-lanolina, misturas de vaselina, óleos com agentes emulsivos A/O, álcool cetílico, álcool estearílico, álcool cetostearílico, álcool oleílico, monoestearato de dietilenoglicol ou ésteres da sacarose que melhoram a absorção dos ativos por via cutânea

Nos sistemas de absorção O/A incluem-se bases emulsificantes O/A, os ingrediente do tipo emulsão O/A e os ingredientes hidrofílicos.⁴³ O quadro 7.4 resume estes ingredientes.

Quadro 7.4. Ingredientes hidrofílicos, bases de absorção e ingredientes de emulsão O/A que podem ser encontrados em formulações cosméticas, e respetivas características.⁴³

Tipo de ingrediente	Exemplos
Hidrofílico	
Veículo que não apresenta uma parte lipídica, sendo fundamental adição de conservantes à formulação	Polietilenoglicol Dióxido de silício Bentonite Celulose, ácido poliacrílico, álcool polivinílico, alginatos, gelose
Bases de absorção O/A	
Bases hidrofóbica com agentes emulsivos O/A que pode apresentar ou não componentes hidrofílicos na sua composição; forma emulsões do tipo O/A muito estáveis	Álcool cetoestearílico Parafina líquida Polissorbato 80 Vaselina branca
Emulsão O/A	
Emulsão O/A Constituída por uma fase aquosa, fase oleosa e um agente emulsivo Em contacto com pele tem uma textura muito agradável e é facilmente removida	Alcool estearílico Vaselina branca Laurilsulfato de Sódio Propilenoglicol Água purificada

Nas formulações cosméticas encontram-se com frequência ingredientes pertencentes à classe dos agentes tensioativos, como aliás já é visível nas tabelas acima. Estes podem ser aniónicos, catiónicos, não iónicos e anfotéricos. Os agentes tensioativos são moléculas de natureza anfipática que têm como função diminuir a tensão interfacial através da formação de uma monocamada de moléculas de tensioativo.^{43,44} O quadro 7.5 reúne as principais categorias de tensioativos existentes, bem como alguns exemplos de substâncias.

Quadro 7.5. Exemplos de tensoativos aniônicos, catiónicos, não iônicos e anfotéricos. ^{43,45}

Categoria de tensoativos	Exemplos de substâncias
Aniônicos	Sabões: oleato de sódio, palmitato de sódio, ricinoleato de sódio, trietanolamina Compostos sulfatados: laurilsulfato de sódio, dioctilsulfossuccinato de sódio
Catiónicos	Sais de amônio quaternário: cetrimida, cloreto de benzalcônio, cloreto de cetilpiridino
Não iônicos	Ésteres de glicerol (monoestearato de glicerilo) Ésteres de sorbitano Polissorbatos Álcoois de cadeia longa (cetílico e estearílico)
Anfotéricos	Lecitina e fosfolípidos

Por fim, há ainda que mencionar que as formulações cosméticas incluem também ingredientes com funções várias, que visam garantir a qualidade e estabilidade do produto. Entre esses ingredientes encontram-se os humectantes, os conservantes antimicrobianos e antioxidantes, os agentes quelantes e os tampões. O quadro 7.6 corresponde a um breve resumo desses componentes, bem como elucida as suas funções e refere alguns exemplos específicos.

Quadro 7.6. Ingredientes humectantes, conservantes, agentes quelantes e tampões e respetiva função bem como alguns exemplos. ^{9,43, 46}

Tipo de ingrediente	Exemplos
Humectante	
Higroscópico, solúvel em água e atrai água para o local de aplicação do cosmético, proporcionando a hidratação	Glicerina, propilenoglicol e sorbitol
Conservante	
<p>Antimicrobiano</p> <p>Inibe o desenvolvimento microbiano e aumenta o tempo de conservação</p>	Ácido benzoico, parabenos e cloreto de benzalcónio
<p>Antioxidante</p> <p>Inibe as reações de oxidação dos componentes e aumenta o tempo de conservação</p>	Ácido ascórbico, tocoferol e bissulfito de sódio
Agente quelante	
Sequestrador de iões	Ácidos cítrico, tartárico, fosfórico e dietilenodiaminotetracético (EDTA)
Reguladores do pH	
Mantém/ajusta pH das formulações	Borato de sódio, carbonato de sódio, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico

8. Potencial toxicológico de ingredientes aplicados em produtos cosméticos

8.1. Definição de toxicidade

A toxicologia é a ciência que estuda a interação entre os xenobióticos, endobióticos ou radiações e sistemas biológicos, com o objetivo de determinar qualitativamente e quantitativamente o potencial de induzirem efeitos toxicológicos nesses sistemas. Além disso, investiga a natureza desses efeitos adversos na saúde humana, animal e ambiental, a sua incidência, o seu mecanismo de produção, os fatores que influenciam o seu desenvolvimento e a sua reversibilidade, e desenvolve tratamento para as intoxicações.^{8,47} A toxicologia pode ser dividida em diversas áreas, de acordo com contexto em causa, categorizando-se como descrito no quadro 8.1.

Quadro 8.1. Áreas de investigação sobre as quais a toxicologia pode incidir e respetiva descrição.⁴⁷

Área da Toxicologia	Descrição
Alimentar	Estuda a toxicidade das substâncias veiculadas nos alimentos Institui de índices de segurança para os alimentos para ingestão em segurança
Ambiental	Analisa os efeitos tóxicos de substâncias presentes no ambiente (toxinas, poluentes do ar, sedimentos, solo e água nos sistemas vivos)
Analítica	Identifica e quantifica xenobióticos e endobióticos em matrizes biológicas e embalagens suspeitas Serve se apoio às restantes áreas da toxicologia
Clínica	Define antídotos e métodos para acelerar a eliminação do composto do organismo Relevante na monitorização dos níveis séricos de fármacos de margem terapêutica estreita
Forense	Auxilia no esclarecimento de questões jurídicas relacionadas com intoxicações
Mecanística	Define e interpreta mecanismos moleculares, bioquímicos e celulares tóxicos e respetiva interpretação
Reguladora	Compila a informação toxicológica existente para estabelecer concentrações de exposição “seguras”
Reprodutora e do Desenvolvimento	Estuda os efeitos adversos da exposição a um xenobiótico por organismo em desenvolvimento

Para a área da cosmética, os campos da toxicologia mais relevantes são a toxicologia mecanística e a reguladora, uma vez que os cosméticos são de aplicação na pele e anexos cutâneos, bem como a toxicologia ambiental, dado o contacto direto entre os produtos cosméticos e meio ambiente.

Como referido anteriormente, a pele representa o órgão de maior dimensão do organismo, tendo por isso exposição a diversos produtos xenobióticos. O estrato córneo, composto por células queratinizadas, amplamente compactadas e biologicamente inativas, consiste numa barreira fundamental para a prevenção quer da perda de água quer da absorção dos referidos xenobióticos. Na derme, bastante vascularizada e composta por fibroblastos, ocorre a sua absorção para a corrente sanguínea. Além disso, as glândulas sebáceas, as sudoríparas e os folículos pilosos também podem permitir a passagem dos compostos para a derme, promovendo a sua posterior absorção sanguínea.⁴⁷ O quadro 8.2 descreve os fatores que influenciam a resposta cutânea na presença de produtos xenobióticos.⁸

Relativamente ao processo de absorção cutânea por parte de uma substância pode considerar-se a existência de três etapas:

- adsorção – corresponde ao processo pelo qual o ativo fica retido na superfície da pele, geralmente, por ligações físico-químicas, a componentes cutâneos de elevado peso molecular;
- permeação – consiste na passagem do ativo através da pele por difusão de uma camada da pele para outra estruturalmente distinta;
- absorção – acontece quando o ativo, depois de aplicado sobre a pele, consegue aceder à circulação sanguínea.⁴⁸

Cada formulação de aplicação sobre a pele consegue atingir camadas diferentes da mesma, de acordo com a sua função e respetiva composição. Assim, o protetor solar e o repelente de insetos são formulados para atuarem na superfície epidérmica, o exfoliante ou o emoliente conseguem atingir o estrato córneo através de uma difusão transepidérmica, o antitranspirante ou o depilatório atuam ao nível das glândulas sebáceas e sudoríparas.⁴⁸

Quadro 8.2. Fatores que influenciam a resposta cutânea.⁸

Variável	Descrição
Local do corpo	
Palma da mão/Sola do pé	Estrato córneo espesso: boa barreira física Local comum de contacto com químicos
Áreas intertriginosas: axila, virilha, pescoço, dedo, umbigo, genitália	Áreas húmidas e obstruídas Absorção percutânea aumentada
Rosto	Exposição frequente Lípido de superfície interage com substâncias hidrofóbicas Substância química frequentemente transferida das mãos
Pálpebra	Epiderme fina: fraca função barreira Sensível a irritantes
Ouvido	Zona obstruída
Couro cabeludo	Folículo capilar suscetível a dano metabólico
Doenças cutâneas predisponentes	
Psoríase	Aumento da sensibilidade aos irritantes Prejudica a função barreira
Dermatite atópica	Prejudica a função barreira
Fatores Genéticos	Predisposição para doenças na pele Variação na sensibilidade a irritantes Suscetibilidade à sensibilização de contacto
Temperatura	Vasodilatação: absorção percutânea melhorada Transpiração aumentada
Humidade	Transpiração aumentada
Época do ano	Variação na humidade relativa Danos na pele relacionados com o vento

Os fatores que condicionam a absorção das substâncias através da via cutânea incluem a integridade e hidratação do estrato córneo, a temperatura exterior e corporal, o veículo do xenobiótico bem como o seu peso molecular. O estrato córneo é permeável a compostos lipofílicos, por um mecanismo de difusão simples, os quais apresentam maior dificuldade de absorção através da derme. No entanto, a espessura do estrato córneo, que varia perante diferentes locais do corpo, é um dos fatores determinantes nessa absorção por difusão simples. Deste modo a absorção dos xenobióticos é facilitada pela associação de uma fina

camada de estrato córneo com um elevado nível de permeação através dos folículos pilosos. No que respeita aos compostos hidrofílicos, estes conseguem alcançar a derme através dos folículos pilosos. Posteriormente, quando os compostos atingem as camadas mais interiores da epiderme e da derme, conseguem facilmente aceder aos vasos sanguíneos e linfáticos, uma vez que estas camadas são porosas e aquosas. Um outro fator que condiciona a absorção de xenobióticos pela pele é a sua integridade, o que implica que quando esta está comprometida, por exemplo, devido a uma queimadura ou a uma lesão exposta, há destruição do estrato córneo, e conseguinte aumento da absorção dos compostos. Do mesmo modo, a presença de água aumenta em duas a três vezes a permeabilidade do estrato córneo, e o aumento da temperatura exterior ou corporal resulta num aumento do fluxo sanguíneo à derme, facilitando igualmente a absorção. O peso molecular e a dimensão dos xenobióticos são também fatores determinantes para a sua absorção através da pele. Assim, moléculas de menores dimensões penetram profundamente pelos folículos pilosos, enquanto os xenobióticos de peso molecular mais elevado têm a sua absorção dificultada. O solvente do xenobiótico pode também interferir na sua absorção, sendo que solventes com elevada afinidade para o composto levam a uma redução da sua absorção. A absorção cutânea também pode ser condicionada pela sua capacidade metabólica e pela presença de transportadores membranares.^{47,49}

8.2. Regulamentação europeia sobre segurança nas formulações cosméticas

O Regulamento CE nº1223/2009 imputa a responsabilidade da segurança do produto cosmético ao fabricante ou importador, sendo que este deverá ter o cuidado de verificar a não existência de substâncias constantes dos anexos II e III do referido documento na lista de ingredientes do produto. O referido regulamento também contém as substâncias cuja utilização como corantes, conservantes e filtros solares está autorizada bem como as respetivas concentrações. A avaliação da segurança dos produtos cosméticos deve ser efetuada por uma pessoa que possua habilitações certificadas teóricas e práticas em farmácia, toxicologia, medicina ou disciplina semelhante, ou que tenha frequentado um curso reconhecido como equivalente por um Estado-Membro. Como já foi referido, na UE não se efetuam testes em animais de produtos cosméticos nem dos seus ingredientes, no entanto, ainda não existe uma regulamentação sobre potenciais ensaios alternativos passíveis de aplicação transversal, em substituição da testagem em animais. Ainda assim, existem projetos em estudo por parte da UE no sentido de encontrar métodos alternativos para determinar as características toxicológicas essenciais, nomeadamente, a carcinogenicidade,

a toxicidade reprodutiva, a toxicidade por dose repetida e a tóxica. Os ensaios em questão estão relacionados com estudos de caso por interpolação, bem como com o desenvolvimento de métodos *in vitro* e a sua integração com tecnologias informáticas *in silico* em estratégias integradas de ensaio e avaliação, de forma a proporcionar a compreensão do mecanismo de toxicidade e avaliação dos riscos inerentes.^{6,50}

A Agência Europeia dos Produtos Químicos (ECHA, do inglês, *European Chemicals Agency*) é a entidade responsável por avaliar as substâncias químicas que estão disponíveis na UE. Atualmente encontra-se em vigor o regulamento de *Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals* (REACH) que é necessário cumprir para integrar uma substância química no mercado europeu, cujo objetivo é identificar riscos associados às substâncias e respetivas medidas de segurança para contornar esses riscos, de modo a melhorar a proteção da saúde humana e do ambiente.⁵¹ Por outro lado, existe o *Scientific Committee on Consumer Safety* (SCCS) que consiste num painel de especialistas responsáveis por emitir opiniões sobre saúde e riscos de segurança dos produtos que não são consumíveis, nos quais se incluem os cosméticos.⁵²

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Cancro (IARC – do inglês, *International Agency for Research on Cancer*) é a agência especializada em cancro da Organização Mundial da Saúde, cujo objetivo é promover a colaboração internacional na pesquisa do cancro, reunindo dados epidemiológicos, laboratoriais e de bioestatística de modo a identificar as causas do cancro com vista a serem adotadas medidas preventivas da doença. A IARC possui o Programa de Monografias, em que avalia evidências da carcinogenicidade subsequentes à exposição a substâncias específicas, classificando-as posteriormente em diferentes níveis de risco.⁵³ Segundo a IARC, ao nível da carcinogenicidade, as substâncias são diferenciadas em quatro categorias:

- ✓ grupo 1- carcinogénico para humanos;
- ✓ grupo 2A – provavelmente cancerígeno para humanos;
- ✓ grupo 2B – possivelmente cancerígeno para humanos;
- ✓ grupo 3 – não classificável quando à sua carcinogenicidade para humanos.⁵⁴

8.3. Ingredientes tóxicos com aplicação em formulações cosméticas

Este capítulo é dedicado à pesquisa realizada no âmbito da potencial toxicidade associada a alguns ingredientes que são frequentemente integrantes das formulações cosméticas. Tal como já foi mencionado no capítulo 3 – Metodologia, a escolha destas substâncias foi feita com base na análise de rótulos de alguns produtos cosméticos e nas alegações presentes nos mesmos.

8.3.1. Conservantes

De acordo com o Regulamento do CE nº1223/2009, conservantes são substâncias cuja finalidade principal ou exclusiva consiste em inibir o desenvolvimento de microrganismos no produto cosmético. No entanto, no âmbito da Tecnologia Farmacêutica é frequente assumir uma classe de conservantes que se divide em duas subclasses, que correspondem a antimicrobianos e antioxidantes.⁶ Assim, para os efeitos desta monografia considerou-se esta última classificação apenas para alinhamento das substâncias em texto.

Conservantes antimicrobianos

- **Parabenos**

O ácido *p*-hidroxibenzóico, bem como os seus sais e ésteres, correspondem a uma categoria de agentes antimicrobianos que tem aplicação alargada e comum nas formulações cosméticas comercializadas no mercado europeu. A primeira versão do Anexo V, relativo aos conservantes autorizados em preparações cosméticas, continha as substâncias autorizadas desta categoria, sendo que as concentrações máximas a utilizar eram de 0,4% (em teor de ácido) para um éster e de 0,8% (em teor de ácido) para as misturas de ésteres.⁶ Entretanto, o anexo V viria a ser atualizado através do Regulamento (UE) nº 1004/2014 da Comissão Europeia, sendo a legislação que vigora atualmente, como será referido, posteriormente, mais pormenorizadamente.

No quadro 8.3 encontram-se discriminados os parabenos que foram inicialmente autorizados pela UE para incorporação em formulações cosméticas, à luz do Regulamento do CE nº 1223/2009.⁶

Quadro 8.3. Ingredientes antimicrobianos da categoria dos parabenos, descritos no Regulamento CE nº1223/2009.⁶

Parabenos autorizados no Regulamento CE nº1223/2009		
Ácido 4-hidroxibenzoico	Parabeno potássico	Etilparabeno sódico
Metilparabeno	Propilparabeno	Propilparabeno sódico
Butilparabeno	Isobutilparabeno	Butilparabeno sódico
Etilparabeno potássico	Metilparabeno sódico	Isobutilparabeno sódico
Etilparabeno	Isopropilparabeno	Butilparabeno potássico
Parabeno sódico	Metilparabeno potássico	Propilparabeno potássico
Propilparabeno sódico	Parabeno cálcico	Fenilparabeno

A controvérsia em torno dos parabenos não é recente. Já antes de 2009, vários estudos tinham surgido no sentido de relacionar os parabenos com uma possível desregulação endócrina, que poderia levar ao desenvolvimento de tumores mamários. Por exemplo, em 2004, foi publicado um estudo no *Journal of Applied Toxicology* cujo objetivo se prendia com a determinação da concentração de parabenos em tumores da mama. Observou-se que havia concentrações de parabenos de 20.6 ± 4.2 ng/g nos tecidos analisados. Entre os parabenos encontrados nos tecidos mamários, o que se apresentava em maior concentração era o metilparabeno, algo que os investigadores relacionaram com o facto de ser o mais utilizado nas formulações cosméticas e com a maior capacidade de ser absorvido por via cutânea, com maior resistência à hidrólise pelas esterases da pele humana e do tecido adiposo subcutâneo. Este estudo apresenta uma lacuna, uma vez que apenas há dados dos parabenos em tecidos com doença, não existindo um termo de comparação com tecidos saudáveis. Assim, não se pode concluir que existe uma relação entre o aparecimento de cancro da mama e a utilização de parabenos, sendo necessária mais investigação que compare tecidos mamários saudáveis e com doença.^{55,56} No entanto, de acordo com um artigo de revisão intitulado “*Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens*”, publicado em 2020 no *Journal of Applied Toxicology*, a avaliação do potencial estrogénico dos parabenos derivados dos produtos cosméticos aplicados na zona mamária confirma a possibilidade de ocorrência de cancro de mama, especialmente quando se utilizam em simultâneo vários cosméticos com o mesmo tipo de conservante.⁵⁷

Dados os factos científicos existentes, foi importante questionar se todas as substâncias que estavam inseridas nesta categoria, de acordo com o Regulamento CE nº 1223/2009, apresentavam o mesmo risco para o ser humano e se era correto assumir uma generalização.

Neste seguimento, em 2014 surgiu o Regulamento (UE) nº 1004/2014 da Comissão Europeia que visava alterar o anexo V do Regulamento (CE) nº 1223/2009 relativo aos produtos cosméticos, mais precisamente no que respeita aos parabenos. O quadro 8.4 resume a atual regulamentação da utilização dos parabenos em produtos cosméticos, ao nível do mercado europeu.⁵⁸

Quadro 8.4. Atualizações ao anexo V do regulamento CE nº 1223/2009, disponíveis Regulamento (UE) nº 1004/2014 da Comissão Europeia.⁵⁸

Parabenos autorizados nas formulações cosméticas	Recomendações
<p>Ácido <i>p</i>-hidroxibenzoico, seus ésteres de metilo e etilo, e respetivos sais:</p> <p>ácido 4-hidroxibenzoico</p> <p>metilparabeno (sódico e potássico)</p> <p>etilparabeno (sódico e potássico)</p> <p>parabeno sódico, potássico e cálcico</p>	<p>0,4 % (em teor de ácido) para um éster simples</p> <p>0,8 % (em teor de ácido) para as misturas de ésteres</p>
<p>4-hidroxibenzoato de butilo e seus sais 4-hidroxibenzoato de propilo e seus sais:</p> <p>butilparabeno</p> <p>propilparabeno sódico</p> <p>butilparabeno potássico</p>	<p>a soma das concentrações individuais de butilparabeno e propilparabeno e seus sais não pode exceder 0,14 %</p> <p>não usar em produtos não enxaguados concebidos para aplicação na zona coberta pelas fraldas em crianças de idade inferior a três anos</p>

As alterações prenderam-se com a proibição da utilização dos parabenos de cadeia longa, nomeadamente, o isopropilparabeno, o isobutilparabeno, o fenilparabeno, o benzilparabeno e o pentilparabeno. Ao mesmo tempo tornou-se proibido utilizar propilparabeno e butilparabeno nas suas isoformas e nos seus sais em produtos cosméticos direcionados para crianças com idade inferior a 3 anos, devido à potencial atividade endócrina dessas substâncias. O metilparabeno e o etilparabeno são considerados seguros nas concentrações máximas autorizadas. Resumidamente, da lista anterior ficaram disponíveis para utilizar nas formulações cosméticas: o butilparabeno, o propilparabeno, o etilparabeno e o metilparabeno, com as devidas restrições e concentrações recomendadas.⁵⁸

Um estudo do Instituto de Endocrinologia de Praga estabeleceu uma relação entre a exposição aos parabenos provenientes de produtos cosméticos, farmacêuticos e alimentares e a obesidade em mulheres, uma vez que está confirmado através de estudos *in vitro* que os

parabenos promovem a diferenciação dos adipócitos, aumentando a obesidade. O estudo concluiu a existência de uma relação positiva entre o propilparabeno e o somatório de parabenos com a circunferência do quadril, o que sugere a associação dos parabenos com o sobrepeso bem como com uma obesidade de primeiro grau. A mesma instituição concluiu que os parabenos podem afetar o desenvolvimento fetal em grávidas que consomem regularmente produtos que contenham estes conservantes. Por outro lado, um estudo analisou a relação entre a exposição a parabenos no início da gravidez e o desenvolvimento de diabetes gestacional, verificando-se que há uma associação positiva com a exposição ao etilparabeno.^{59,60,61}

O trabalho de revisão “*Review of the safety of application of cosmetic products containing parabens*”, sobre a segurança dos parabenos refere que a percentagem de parabenos que consegue ser absorvida através da pele é superior para o metilparabeno, comparando com quaisquer dos outros etilparabeno, propilparabeno e butilparabeno. A justificação para esta observação prende-se com o facto de ser o de maior solubilidade em água, dada a menor extensão da cadeia carbonada. O mesmo trabalho defende que a utilização isolada de produtos cosméticos com este tipo de conservantes não deve representar um perigo para a saúde humana. Contudo, de acordo com os dados estatísticos disponíveis, uma parte significativa da população em geral utiliza produtos cosméticos em quantidades excessivas, levando a uma exposição a parabenos que ultrapassa o limite de segurança estabelecido e, por conseguinte, o desenvolvimento de problemas de saúde.⁵⁷

Assim, torna-se importante compreender o comportamento dos parabenos no organismo humano que surge esquematizado na figura 8.1.⁵⁷

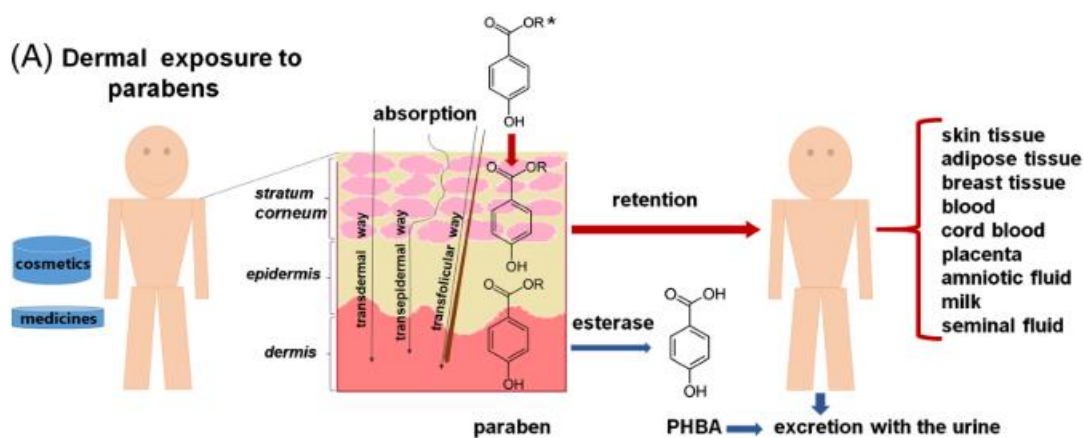


Figura 8.1. Mecanismo de absorção dos parabenos: ácido para-hidroxibenzoico é excretado após a hidrólise pelas esterases, enquanto parte tem capacidade de ficar retido nos tecidos. Retirado de ⁵⁷, acedido em 25/07/2021.

Os parabenos são colocados em contacto com a pele através da utilização de produtos cosméticos ou medicamentos, sendo depois absorvidos. O ácido para-hidroxibenzóico é excretado após a hidrólise pelas esterases, no entanto, parte dos parabenos podem ficar retidos em vários tecidos humanos.⁵⁷

Verifica-se que, de facto, há uma mimetização dos estrogénios por parte dos parabenos, no entanto, são 10000 vezes menos potentes que o estrogénio. A UE tem estado atenta às publicações e tem adequado as suas recomendações de segurança, como princípio da precaução, contrariamente ao mercado de cosméticos nos EUA, em que não existe regulamentação específica sobre parabenos.⁶²

Em 2020, o painel de especialistas para segurança de ingredientes cosméticos dos EUA analisou 21 parabenos, entre os quais constavam os que estão autorizados no mercado europeu para utilização em produtos cosméticos. Foi concluído que, à exceção do benzilparabeno que possuía dados insuficientes que levassem a uma conclusão, os parabenos analisados são seguros nas práticas atuais de uso e nas concentrações descritas na avaliação de segurança, desde que a soma da concentração combinada de parabenos num produto cosmético seja inferior a 0,8%.⁶³

A investigação científica evoluiu no sentido de encontrar substâncias alternativas à utilização dos parabenos. Com a função de conservantes têm, assim, sido utilizados com frequência o ácido ascórbico, o álcool benzílico, e misturas sinérgicas de ingredientes naturais (extratos botânicos, de especiarias, fragrâncias), a substituição do componente aquoso do creme por *Aloe Vera* e o uso de um sistema único de embalagem. Os óleos essenciais como, por exemplo, o de alecrim, alfazema, cravo-da-índia ou calêndula, têm sido também utilizados como antimicrobianos. No entanto, estes óleos essenciais não são inócuos e apresentam toxicidade. Portanto, substituir os parabenos por substâncias menos comprovadas e possivelmente menos seguras representa por si só, igualmente, um risco.⁶⁴

- **Triclosan**

O triclosan é um policloro fenoxifenol que possui atividade bacteriana e antifúngica, sendo adicionado a pastas dentífricas para prevenir a gengivite, por exemplo. Além disso, também é utilizado como conservante em sabonetes, cremes tópicos ou desodorizantes. É de origem sintética e lipossolúvel. A sua estrutura química encontra-se na figura 8.2.^{65,66}

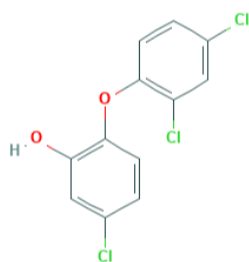


Figura 8.2. Estrutura química do triclosan. Disponível em ⁶⁵, acessado em 26/07/2021.

Em 2014 o INFARMED, I.P. emitiu um comunicado de imprensa que refere a permissão de inclusão do triclosan pela legislação europeia, na concentração máxima de 0,2% nos produtos cosméticos de aplicação bucal e de 0,3% nos restantes cosméticos, não se verificando qualquer alerta em relação à substância.⁶⁷

Um estudo cujo objetivo consistiu em avaliar a segurança do triclosan refere também que não foi registada fototoxicidade, neurotoxicidade ou genotoxicidade em ratos. Além disso, não é considerado cancerígeno pela IARC, pelo que o risco de utilização do triclosan é considerado insignificante.^{68,69}

No entanto, verifica-se que o triclosan é facilmente bioacumulado e a sua deterioração é lenta, por isso pode estar relacionado com diversas consequências negativas quer para o ser humano, quer para as espécies possam contactar com resíduos de triclosan, através da sua eliminação para a natureza.^{66,70}

- **Fenoxietanol**

O fenoxietanol é um glicol éter que apresenta atividade antimicrobiana contra bactérias tanto Gram positivas como Gram negativas, sendo por isso utilizado como conservante em produtos cosméticos. É muito utilizado uma vez que é quimicamente estável, incolor, límpido. Pode ser obtido de forma sintética através de uma reação entre o fenol e óxido de etileno a altas temperaturas e pressões. Ao mesmo tempo é uma substância que pode ser extraída de modo natural a partir do chá verde. A figura 8.3 corresponde à estrutura química do fenoxietanol.^{6,71}

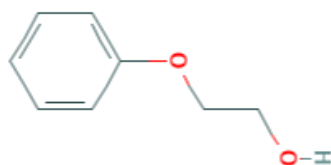


Figura 8.3. Estrutura química do fenoxietanol. Disponível em ⁷² acessado em 26/07/2021

De acordo com o regulamento de produtos cosméticos da UE nº 1223/2009, o fenoxietanol é autorizado como conservante, desde que não exceda a concentração de 1% nas formulações.^{6,71}

Um estudo cujo objetivo era analisar os rótulos dos produtos cosméticos, de modo a determinar a presença de substâncias potencialmente perigosas que podem causar efeitos adversos à saúde humana. Para o efeito foram avaliados 283 produtos cosméticos, e foi possível determinar a presença de fenoxietanol em 48,7% dos mesmos, reforçando a premissa de investigar a possibilidade de acumulação das substâncias e dos seus efeitos de utilização a longo prazo.⁷³

Os estudos de segurança que foram realizados pelo *Scientific Committee on Consumer Safety* garantem que o fenoxietanol é seguro para todos os consumidores, de todas as faixas etárias, numa concentração máxima de 1%. As reações adversas que podem ocorrer prendem-se com urticária, ainda que são pouco frequentes, o que torna esta substância um fraco sensibilizador para a pele. Os estudos em animais revelam toxicidade sistémica apenas em concentrações duzentas vezes superiores.^{74,75}

Um estudo cujo objetivo era determinar a toxicidade de alguns conservantes, nomeadamente, fenoxietanol, quando se encontravam em contacto as células epiteliais da córnea, revelou uma redução da atividade destas células. Contudo, este estudo foi realizado com concentrações superiores às que são permitidas nas formulações farmacêuticas de uso humano, pelo que não é possível extrapolar uma ligação positiva.⁷⁶

Conservantes antioxidantes

- **Butilhidroxitolueno**

O butilhidroxitolueno consiste num pó branco ou amarelo-pálido, cristalino, com um leve odor fenólico característico. Nos produtos cosméticos é utilizado como antioxidante e tem capacidade antiviral, nomeadamente, contra o vírus do herpes labial. A figura 8.4 representa a estrutura química do BHT.⁷²

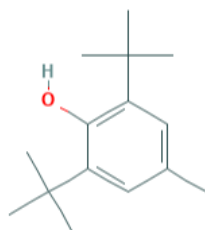


Figura 8.4. Estrutura química do butilhidroxitolueno, disponível em⁷⁷ acedido em 27/07/2021.

De acordo com um estudo que avaliou a presença de ingredientes potencialmente perigosos em 283 produtos cosméticos, já mencionado anteriormente, o BHT encontrou-se presente em 14,7% dos cosméticos estudados.⁷³

- **Butilhidroxianisol**

O butilhidroxianisol apresenta-se como um pó branco cristalino ou como um sólido ceroso amarelado, com um odor aromático característico. Nas formulações cosméticas é utilizado como antioxidante, apresentando também propriedades antimicrobianas. A figura 8.5 mostra a estrutura química do BHA.^{78,72}

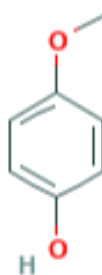


Figura 8.5. Estrutura química do butilhidroxianisol, disponível em ⁷⁸, acedido em 27/07/2021.

No mesmo estudo de examinou a presença de ingredientes potencialmente perigosos em 283 produtos cosméticos, o BHA encontrou-se presente em 1,4% dos cosméticos analisados.⁷³

Em termos de toxicidade considera-se referir o BHT e o BHA em conjunto, uma vez que surgem muitas vezes mencionados em simultâneo nos estudos.

Tanto o BHT como o BHA em altas dosagens induzem, em animais, a diminuição da coagulação do sangue, o que pode ser devido ao facto de serem antagonistas da vitamina K. Ambas as substâncias se relacionam com carcinogenicidade: o BHA está associado a tumores ao nível do estômago e o BHT a tumores hepáticos.⁷⁹ Outro estudo avaliou a relação entre a doença de Alzheimer e a utilização dos antioxidantes BHA e BHT na terapêutica da doença, verificando-se que de facto tinham um elevado poder antioxidante, mas com efeitos secundários relacionados com a desregulação endócrina. No caso do BHA poderá verificar-se, também, toxicidade reprodutiva relacionada com o ao fraco poder antiandrogénico evidenciado pelas substâncias.^{80,81}

De acordo com a IARC, o BHT encontra-se classificado como não carcinogénico para humanos, correspondendo o grupo 3 da escala, enquanto o BHA surge enquadrado como possível carcinogénico, incluído no grupo 2B da categorização.^{82,83}

8.3.2. Formaldeído e libertadores de formaldeído

O formaldeído é um gás incolor, reativo e inflamável, com um odor forte, solúvel em água. A sua estrutura química está representada na figura 8.6. Normalmente encontra-se em solução a uma concentração de 37%. Em termos de produtos cosméticos na UE apenas está aprovado em formulações para endurecer as unhas, numa concentração máxima de 5%. Todos os produtos que contenham formaldeído devem ter especificado no rótulo a presença deste ingrediente.^{6,26,84}

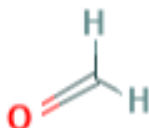


Figura 8.6. Estrutura química do formaldeído. Disponível em ⁸⁴, acedido em 29/07/2021.

Um estudo investigou se o formaldeído poderia causar citotoxicidade, inflamação ou indução de apoptose em células epiteliais do ouvido médio humano. Comprovou-se a existência da diminuição da viabilidade celular, a indução da inflamação e da expressão do gene da mucina e a ativação da via da apoptose, que em conjunto relacionam o desenvolvimento de otite média com a exposição ambiental ao formaldeído.⁸⁵

O formaldeído é uma causa comum de alergia de contacto, sendo que na Europa representa cerca 2 a 3% dos pacientes enquanto nos EUA 8 a 9%. O formaldeído livre quando utilizado em produtos cosméticos demonstrou induzir dermatite de contacto, mesmo em utilizações a curto prazo.⁸⁶

A IARC classifica o formaldeído como carcinogénico para o ser humano, dando especial ênfase ao carcinoma da nasofaringe. O mecanismo de toxicidade e de carcinogenicidade está bem esclarecido, ficando a dever-se à capacidade que o formaldeído tem em formar aductos com o DNA e as proteínas, com uma diminuição acentuada do potencial de membrana mitocondrial e inibição da respiração mitocondrial paralelamente à formação de espécies reativas de oxigénio.⁸⁷

Na indústria cosmética são frequentemente utilizados compostos libertadores de formaldeídos, assim designados porque vão libertando pequenas quantidades de formaldeído ao longo do tempo. Os mais utilizados são o bronopol, a diazolidinilureia, o imidazolidinilureia, quaternium-15 e a dimetilol dimetil hidantoína. No estudo “*GDME-based methodology for the determination of free formaldehyde in cosmetics and hygiene products containing formaldehyde releasers*”, publicado na *Analytical and Bioanalytical*

Chemistry, analisou amostras de cosméticos que continham libertadores de formaldeído, nomeadamente, dimetilol dimetil hidantoína, diazolidinilureia e bronopol. A quantidade de formaldeído livre foi quantificada nessas amostras, encontrando-se valores entre $6,9 \pm 0,3$ e 365 ± 15 mg/kg. A dimetilol dimetil hidantoína e a imidazolidinil ureia apresentam um potencial visível para irritação da pele, pela sua citotoxicidade para os queratinócitos.⁸⁸ Na UE o bronopol, a diazolidinilureia, o imidazolidinilureia, o quaternium-15 e a dimetilol dimetil hidantoína estão aprovados como conservantes, desde que as suas concentrações máximas não ultrapassem os 0,1%; 0,5%; 0,6%; 0,6%; respetivamente.⁶

8.3.3. Ftalatos

Durante largos anos os ftalatos foram utilizados em produtos cosméticos como agentes fixadores em perfumes, nomeadamente, os ftalatos de baixo peso molecular, como o metilftalato, dibutil ftalato e benzil butil ftalato. Estes foram utilizados no fabrico de perfumes ou vernizes. Atualmente o seu uso é monitorizado de perto, tendo muitas destas substâncias utilização proibida nas formulações cosméticas presentes no mercado europeu, nomeadamente, o ftalato de dibutilo, o de bis(2-metoxietilo), o de *n*-pentil-isopentilo, o de di-*n*-pentilo, o de di-isopentilo, o de butilbenzilo e o de dibutilo. Estas substâncias foram classificadas como carcinogénicas, mutagénicas e com toxicidade a nível reprodutivo.^{6,7} Os estudos são unânimes em concluir que os ftalatos estão associados a desregulação a nível endócrino, com alteração dos níveis de estrogénio e do perfil lipídico dos indivíduos, e a tumores no ovário e na mama. No entanto, recomenda-se mais investigação neste sentido.^{7,89,90}

8.3.4. Emolientes

- **Silicones: dimeticone, ciclometicone, simeticone**

Os silicones, cuja molécula base é o dióxido de silício, encontram-se na natureza na forma de areia (quartzo). Correspondem a polímeros sintéticos em que os átomos de silício estão ligados por um átomo de hidrogénio, criando monómeros (siloxano) que se podem juntar. Nas formulações cosméticas, os silicones são incorporados no fabrico de cremes ou loções como emolientes, originando produtos com maior duração, que são suaves ao toque e fáceis de espalhar.⁴

A figura 8.7 representa as estruturas químicas de silicones utilizados nas formulações cosméticas.

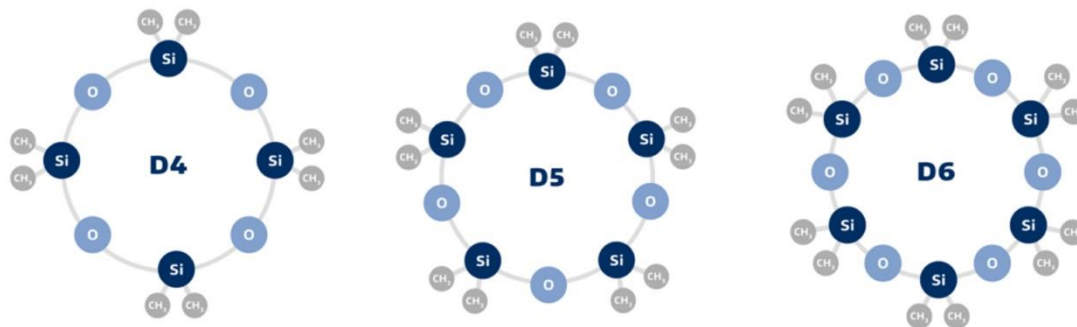


Figura 8.7. Estrutura química do (da esquerda para a direita) de silicones cíclicos: octametilciclotetrasiloxano (D4), o decametilciclopentasiloxano (D5) e o dodecametolciclohexasiloxano (D6). Adaptado de:⁹¹

Os silicones são considerados substâncias com uma reatividade química muito baixa, reduzida tensão superficial e alta hidrofobia, pelo que são muito bem tolerados nas formulações cosméticas. No entanto, quando se aborda a toxicidade dos silicones é importante conhecer a estrutura química do composto bem como o tamanho da partícula. Estes dois fatores determinam as características físico-químicas, que estão diretamente relacionadas com a capacidade de interagir com o organismo humano assim como com a capacidade de atravessar as barreiras celulares. A molécula de siloxano pode ser linear, cíclica, ramificada ou reticulada, sendo que nos produtos cosméticos é frequente encontrar substâncias voláteis com cadeia linear ou cíclica (por exemplo, o ciclometicone quando utilizado em *sprays* de cabelo ou em cremes). A segurança dos silicones diminui com a diminuição do tamanho da partícula, pois encontra-se facilitada a permeação através da barreira cutânea, o que pode levar a acumulação nos tecidos e conseguinte toxicidade, relacionada com carcinogenicidade, alteração na conformação de algumas proteínas, genotoxicidade ou irritações cutâneas. Além disso, os silicones com cadeia cíclica são mais eficientemente purificados durante a sua produção, pelo que apresentam menos riscos de toxicidade comparativamente com os de cadeia linear.^{7, 92}

Uma vez que possuem propriedades físico químicas únicas, os metilsiloxanos cíclicos, nomeadamente, o octametilciclotetrasiloxano (D4), o decametilciclopentasiloxano (D5) e o dodecametolciclohexasiloxano (D6) são amplamente utilizados em produtos cosméticos, tendo a exposição humana a estes compostos aumentado nos últimos anos. Um estudo realizado com pele humana, em condições *ex vivo*, pretendeu determinar a existência de difusão, bioacumulação e de absorção dérmica dos silicones referidos anteriormente. Verificou-se que o metilsiloxano cíclico D4 e D5 revelaram um maior risco de absorção a

nível sanguíneo e dos tecidos linfáticos, o que corrobora que substâncias com tamanho mais pequeno permeiam mais facilmente a nível cutâneo. De acordo com este estudo D6 seria o metilsiloxano cíclico que apresentaria menor risco de toxicidade.⁹³

Existem estudos que referem que se deve limitar a quantidade de metilsiloxano cíclico D4 e D5 nos produtos em que estão incluídos, dada a possível toxicidade para o ser humano, este que pode estar em contacto com os mesmos através da respiração, da ingestão ou por via cutânea após a utilização dos produtos ou através da contaminação existente no meio ambiente com estas substâncias.⁹⁴⁻⁹⁶

Dada a grande variedade de moléculas de siloxano existentes recomenda-se uma análise de toxicidade individual para cada substância. Por exemplo, um dos silicones mais utilizado é o ciclopentasiloxano que, segundo a literatura, é tóxico e tem um potencial de bioacumulação em organismos aquáticos. O ciclotetrasiloxano é considerado um desregulador endócrino com potencial para interferir ao nível da fertilidade.⁹⁷

- **Parafina**

A parafina é uma mistura purificada de hidrocarbonetos saturados que são obtidos a partir de petróleo ou óleo de xisto. É um produto inodoro, insípido, translúcido, incolor ou branco sólido. Ao toque apresenta-se um pouco gordurosa e com um leve odor. É frequentemente utilizada em cremes, pomadas, nas quais aumenta o ponto de fusão ou confere rigidez.⁷²

O risco da presença de parafina dos produtos cosméticos prende-se com a presença de substâncias que possam contaminar o ingrediente. Os hidrocarbonetos derivados da parafina foram identificados como os xenobióticos mais identificados no corpo humano, sendo a inalação de ar poluído, a ingestão de alimentos contaminados e a absorção cutânea as formas de contacto preferenciais. Deste modo, os cosméticos podem representar uma fonte significativa deste composto. A sua eventual toxicidade relaciona-se com a eventual presença de hidrocarbonetos poliaromáticos na sua constituição, sendo estes considerados cancerígenos. Contudo, apesar da origem da parafina, estes componentes não se encontram na sua composição, uma vez que o processo de refinação se encarrega de eliminar esses compostos potencialmente cancerígenos.^{73,98}

Num artigo de revisão bibliográfica foi possível verificar que a parafina não é absorvida nas camadas mais profundas da pele, não ficando disponível a nível sistémico, pelo que a substância é segura para uso em produtos cosméticos.^{99, 100}

- **Polietilenoglicol**

O polietilenoglicol é amplamente utilizado numa grande variedade de formulações farmacêuticas, com variadas aplicações. É uma substância hidrofílica estável, essencialmente não irritante para a pele. Nas formulações cosméticas é utilizado como solvente, humectante e solubilizante.^{7,72}

A figura 8.8 representa a estrutura química do polietilenoglicol.

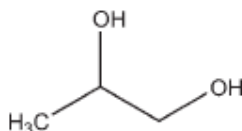


Figura 8.8. Estrutura química do polietilenoglicol. Adaptado de: ⁷²

O polietilenoglicol e os seus derivados são utilizados em diversas formulações cosméticas, nomeadamente, em dentífricos, loções cutâneas, desodorizantes (bastões), cremes, maquilhagem, produtos de higiene corporal e capilar. O polietilenoglicol pode ser de baixo peso molecular ou alto peso molecular. No âmbito desta dissertação importa ressaltar que o polietilenoglicol de baixo peso molecular é minimamente absorvido pela pele intacta, enquanto um polietilenoglicol de alto peso molecular não sofre qualquer absorção a nível cutâneo. No entanto, ambos são passíveis de penetrar na pele quando a mesma se apresentar ferida, estando com a sua função barreira comprometida.¹⁰¹

O polietilenoglicol é derivado da polimerização do óxido de etileno, que é tido como um agente carcinogénico. A sua toxicidade vem sobretudo do processo de etoxilação, que pode produzir impurezas residuais, nomeadamente, óxido de etileno, o 1,4 dioxano, compostos aromáticos policíclicos, metais pesados como chumbo, ferro, cobalto, níquel, cádmio ou arsénio. Por exemplo, o óxido de etileno é considerado neurotóxico e irritante para o sistema respiratório, pele e olhos, e o 1,4 dioxano é classificado pela IARC como possível cancerígeno para humanos, incluindo-se no grupo 2B da categorização. No entanto, o polietilenoglicol e os derivados são tidos como seguros e os fabricantes asseguram a minimização dessas impurezas.^{7, 102}

8.3.5. Tensioativos

- **Dietanolamina**

A dietanolamina apresenta-se como um líquido oleoso incolor ou como cristais sólidos brancos. Quando está presente numa formulação cosmética na sua forma líquida tem como função ajustar o pH, enquanto na sua forma de sal tem propriedade de surfactante, agente emulsivo, viscosificante, intensificador de espuma ou condicionador.¹⁰³⁻¹⁰⁵ A figura 8.9 representa a estrutura química da dietanolamina.

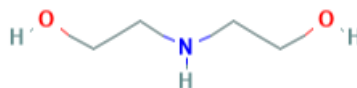


Figura 8.9. Estrutura química da dietanolamina. Adaptado de: ⁷²

O potencial sensibilizante da dietanolamina pode estar relacionado com a sua alcalinidade. Em alguns artigos de revisão surge como um possível agente carcinogénico, com capacidade de ter absorção sistémica, em mulheres na menopausa.^{106,107} No entanto, em 2017, o painel de especialistas do *Cosmetic Ingredient Review* avaliou a segurança da dietanolamina e dos seus sais quando utilizados em produtos cosméticos. Verificou-se que todos exibem segurança nas formulações cosméticas, nas práticas de utilização atuais. A única recomendação é que estes ingredientes não sejam utilizados em produtos cosméticos nos quais haja possibilidade de formação de compostos N-nitroso. A conversão da dietanolamina numa N-nitrosamina é uma preocupação, uma vez que a segunda apresenta potencial cancerígeno.^{105, 108}

- **Laurilsulfato de sódio**

O laurilsulfato de sódio é considerado um tensioativo aniónico, pelo que a sua principal função nas formulações cosméticas é detergente. Além disso pode ser utilizado como agente emulsivo ou humectante. A figura 8.10. representa a estrutura química do laurilsulfato de sódio.^{7, 72}

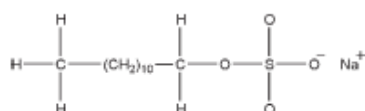


Figura 8.10. Estrutura química do laurilsulfato de sódio. Adaptado de: ⁷²

O laurilsulfato de sódio, pela sua ação detergente, é considerado irritante para a pele. Muitas vezes, em concentrações mais elevadas é utilizado para ensaios clínicos em que induz a irritação na pele, para depois serem testados outros produtos cosméticos com ação emoliente, cuja finalidade é a de aliviar o estado da pele. A melhoria depende do local onde se localiza a sensibilização da pele.¹⁰⁹

Num estudo cujo objetivo era avaliar a toxicidade *in vitro* do laurilsulfato de sódio em culturas de células da mucosa oral e gengival, verificou-se que a aplicação da pasta de dentes com laurilsulfato de sódio afetava a viabilidade do tecido, bem como a sua morfologia e alterava a libertação do mediador pró-inflamatório IL-1 α . Assim, confirma-se o poder inflamatório das pastas de dentes que contêm laurilsulfato de sódio.¹¹⁰

Um artigo científico, intitulado “*Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products*”, fez uma revisão sobre a segurança da utilização do laurilsulfato de sódio ao nível dos produtos de limpeza, nos quais se incluem os cosméticos de higiene, verificando-se que nas concentrações recomendadas esta substância é segura nesta função.¹¹¹

9. Conclusão

A presente dissertação subordinada ao tema “Revisão do potencial toxicológico de excipientes com aplicação em Dermocosmética” cumpriu o objetivo inicialmente proposto que compreendia elucidar o leitor sobre o potencial efeito tóxico de alguns excipientes que são comumente utilizados em formulações cosméticas. A regulamentação da UE sobre os produtos cosméticos é muito específica, tendo por base o Regulamento CE nº1223/2009, que tem vindo a ser atualizado sempre que necessário. Muitas vezes essas alterações prendem-se com as substâncias e respetivas concentrações que são autorizadas nas formulações cosméticas, nomeadamente, ao nível dos conservantes ou corantes. Outras vezes, simplesmente desaconselham-se as substâncias em determinadas situações ou opta-se pela sua retirada do mercado, vigorando sempre o princípio da precaução. Relativamente aos ingredientes sobre os quais foi realizada uma pesquisa científica mais elaborada, no sentido de tentar perceber os motivos de estarem associados a toxicidade, pode-se concluir que a “dose faz o veneno”. Nas embalagens dos rótulos encontram-se frequentemente alegações que reiteram a ausência de parabenos, fenoxietanol, polietilenoglicol, silicones, óleos minerais. A verdade é que todas estas substâncias estão perfeitamente regulamentadas na UE e é possível afirmar com segurança que todas elas são seguras para o consumidor quando utilizadas nas concentrações recomendadas. Obviamente que uma exposição prolongada a determinada substância pode de facto produzir toxicidade, mas um ingrediente num cosmético isolado será pouco provável que produza esse efeito. Antes de serem colocados no mercado europeu os ingredientes são sujeitos a inúmeros ensaios bem como o próprio produto acabado, pelo que a segurança está garantida *à priori*. Na UE qualquer substância que seja considerada potencialmente tóxica, não tem autorização de comercialização, pelo que é seguro utilizar produtos cosméticos oriundos do mercado europeu. O trabalho realizado ao nível da investigação da potencial toxicidade de ingredientes cosméticos é crucial, pois permitiu evoluir ao nível da segurança dos produtos cosméticos. É com base nessas informações que são depois tomadas decisões acerca da permanência das substâncias autorizadas. O farmacêutico pode desempenhar um papel no âmbito do assunto em análise, seja na farmácia comunitária, onde deve fazer o seguimento da utilização dos produtos por parte do consumidor, reportando efeitos adversos sempre que necessário às autoridades competentes, seja pelas suas habilitações para trabalhar diretamente na área da toxicologia, inserido em grupos de investigação ou em empresas que avaliem os riscos das substâncias, proporcionando a implementação de estratégias de prevenção dos riscos associados.

Bibliografia

1. Ch Spyropoulou G-A, Pavlidis L, Herrmann S, Tsimponis A, Foroglou P, Delimpaltas A, et al. Can Cosmetics' Advertisements Be An Indicator of Different Perceptions of Beauty Amongst Countries? *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44:1871–8.
2. Blanco-Davila F. Cosmetic Special Topic Beauty and the Body : The Origins of Cosmetics. *Div Plast Reconstrucive Surg Univ Hosp.* 1999;105(3):1196–204.
3. Cosmetics | Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs [Internet]. [cited 2021 Feb 17]. Available from: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics_en
4. Eduardo A.F.Barata. *Cosméticos - A Cosmética, Inovações e Enquadramento Legal.* 2ª. Lidel, editor. Lisboa; 2018. 327 p.
5. *Cosméticos - INFARMED, I.P.* [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
6. União Europeia. Regulamento (CE) N°1223/2009 Do Parlamento Europeu e do Conselho. *J Of da União Eur.* 2009;151.
7. Barbaud A, Lafforgue C. Risks Associated With Cosmetic Ingredients. *Ann Dermatol Venereol.* 2021;148(2):77–93.
8. Klaassen CD. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons.* 7ª. Shanahan JF, Naglieri C, editors. Estados Unidos da América: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. 1310 p.
9. Galembeck F, Csordas Y. *Cosméticos : a química da beleza.* Puc Rio. 2010;0–37.
10. *A Maquiagem No Antigo Egito – História Primeiro Ano – 2015* [Internet]. [cited 2021 Nov 30]. Available from: <https://historiaprimeiroanoalasallesp.wordpress.com/2015/04/12/a-maquiagem-no-antigo-egito/>
11. *A History of Cosmetics from Ancient Times | Cosmetics Info* [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: <https://cosmeticsinfo.org/Ancient-history-cosmetics>
12. A.K.Mohiuddin. An Extensive Review of Cosmetics in Use. *Am J Dermatological Res Rev.* 2019;2(7):1–40.
13. *Cosmetics Europe - The Personal Care Association :: History of Cosmetics* [Internet]. [cited 2021 Feb 28]. Available from: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/history-cosmetics/>
14. *L'Oreal, World Leader in Beauty?* [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.feelingsexy.com.au/blog/loreal-world-leader-in-beauty>

15. International Cosmetic Ingredient Nomenclature Committee (INCI) - Personal Care Products Council [Internet]. [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.personalcarecouncil.org/resources/inci/background-information/international-cosmetic-ingredient-nomenclature-committee-inc/>
16. Decreto-Lei 375/72 [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://dre.tretas.org/dre/13924/decreto-lei-375-72-de-3-de-outubro>
17. Portaria 405/73, 1973-06-08 - DRE [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/422799/details/maximized?perPage=50&sort=whenSearchable&sortOrder=ASC&q=Lei+n.º+10%2F97>
18. Ferreira MS, Oliveira AP de, Oliveira R, Oliveira RP de, Lobo JMS, Almeida I. Regulamentação dos Produtos Cosméticos: Uma Perspetiva da Evolução em Portugal e na União Europeia. *Acta Farm Port.* 2021;10(1):4–18.
19. Decreto-Lei 128/86, 1986-06-03 - DRE [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: https://dre.pt/pesquisa/-/search/226855/details/normal?p_p_auth=EEvPB4M2
20. Colocação no mercado e registo - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/colocacao-no-mercado>
21. Verificação da conformidade - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/verificacao-da-conformidade>
22. Sistema RAPEX - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/sistema-rapex>
23. Cosmetovigilância - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2021 Sep 15]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cosmetovigilancia>
24. Que Informação Posso Obter da Rotulagem de um Produto Cosmético? - Portal Info Cosméticos [Internet]. [cited 2021 Oct 25]. Available from: <http://portalinfocosmeticos.pt/regulamentacao/informacao-posso-obter-da-rotulagem-um-produto-cosmetico/>
25. Cosmetics Europe - The Personal Care Association :: Understanding the Label [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetic-products/understanding-label/>
26. Sub-Working Group on Claims, Raffa RB, Jr JVPJGM, Jr RTMG, Rph JMK, Tsatalis

- JP, et al. Technical Document On Cosmetic Claims. Tech Doc Cosmet claims. 2017;2014(2):10–4.
27. Cosméticos [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: https://app10.infarmed.pt/25_anos/cronologia/cosmeticos.html
 28. Homepage | Leaping Bunny [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.leapingbunny.org/>
 29. People for the Ethical Treatment of Animals (PETA) [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.peta.org/>
 30. Directiva 2010/63/UE do Parlamento Europeu e do Conselho [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/LSU/?uri=celex:32010L0063>
 31. A Pele - Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia [Internet]. [cited 2021 Jul 26]. Available from: https://www.spdv.pt/_a_pele
 32. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia & Fisiologia 6ª edição. Sexta Edic. Lda LL-ET e C, editor. Loures; 2003. 150–172 p.
 33. Baumann L. Cosmetic Dermatology: Principles and Practice Second Edition. 2ª. China: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2009. 366 p.
 34. Pele e Anexos – Histologia Interativa [Internet]. [cited 2021 Nov 30]. Available from: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>
 35. Tipos de pele - Sociedade Brasileira de Dermatologia [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/cuidados/tipos-de-pele/>
 36. Farmácias AN de. Formulário Galénico Português. 2007.
 37. Coiffard L, Cou. Soap and syndets: Differences And Analogies, Sources Of Great Confusion. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24:11432–9.
 38. Friedman M, Wolf R. Chemistry of Soaps and Detergents: Various Types of Commercial Products and Their Ingredients. Clin Dermatol. 1996;14:7–13.
 39. Benohanian A. Antiperspirants and Deodorants. Clin Dermatol. 2001;19:398–405.
 40. Rothe H, Fautz R, Gerber E, Neumann L, Rettinger K, Schuh W, et al. Special Aspects Of Cosmetic Spray Safety Evaluations: Principles On Inhalation Risk Assessment. Toxicol Lett. 2011;205(2):97–104.
 41. Gubitosa J, Rizzi V, Fini P, Cosma P. Hair Care Cosmetics: From Traditional Shampoo to Solid Clay and Herbal Shampoo, A Review. Cosmetics. 2019;6:1–16.
 42. Mangilal T, Ravikumar M. Preparation And Evaluation Of Herbal Toothpaste And Compared With Commercial Herbal Toothpastes: An Invitro Study. Int J Ayurvedic

- Herb Med. 2016;6:2266–2251.
43. Jato JLV. Formas Farmacéuticas Volume II. 1ª. Síntesis E, editor. Madrid; 2001. 348–378 p.
 44. Barba C, Semenzato A, Baratto G, Coderch L. Action Of Surfactants On The Mammal Epidermal Skin Barrier. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(4):405–12.
 45. Seweryn A. Historical Perspective Interactions Between Surfactants And The Skin-Theory and Practice. *Adv Colloid Interface Sci*. 2018;256:242–55.
 46. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, et al. Cosmetics Preservation: A Review On Present Strategies. *Molecules*. 2018;23:1571.
 47. Dinis-Oliveira RJ, Carvalho FD, Bastos M de L. Toxicologia Fundamental. 1ª. Lidel - Edições Técnicas Lda, editor. Lisboa; 2018. 261 p.
 48. Berrozpe JD, Lanao JM, Delfina JMP. Biofarmacia y Farmacocinética Volume II: Biofarmacia. Madrid: Editorial Sintesis;
 49. LeBlanc P-P, Aiache J-M, Besner J-G, Lesne M. Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética. Piaget I, editor. Ciência e Técnica; 124–127 p.
 50. Comissão Europeia. Relatório Da Comissão ao Parlamento Europeu ao Conselho Sobre o Desenvolvimento, Validação e Aceitação Legal e Métodos Alternativos Aos Ensaio Em Animais No Domínio Dos Produtos Cosméticos (2013-2015). 2019;
 51. Compreender o Regulamento REACH - ECHA [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://echa.europa.eu/pt/regulations/reach/understanding-reach>
 52. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) | Saúde pública [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety_pt
 53. IARC's Mission: Cancer Research For Cancer Prevention – IARC [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://www.iarc.who.int/about-iarc-mission/>
 54. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–130 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
 55. Harvey PW, Darbre P. Endocrine Disrupters and Human Health : Could Oestrogenic Chemicals in Body Care Cosmetics Adversely Affect Breast Cancer Incidence in Women? A Review of Evidence and Call for Further Research. 2004;176(March):167–76.
 56. Nowak K, Jabłońska E, Ratajczak-Wrona W. Controversy Around Parabens: Alternative Strategies For Preservative Use In Cosmetics And Personal Care

- Products. *Environ Res.* 2021;198(May 2020).
57. Matwiejczuk N, Galicka A, Brzóška MM. Review Of The Safety Of Application Of Cosmetic Products Containing Parabens. 2020;
 58. Commission E. Regulamento (UE) n° 1004/2014 da Comissão. 2014;2014(2):10–4.
 59. Kolatorova L, Sramkova M, Vitku J, Vcelak J, Lischkova O, Starka L, et al. Parabens And Their Relation To Obesity. *Physiol Res.* 2018;67:S465-472.
 60. Kolatorova L, Duskova M, Vitku J, Starka L. Prenatal Exposure To Bisphenols And Parabens And Impacts On Human Physiology. 2017;66.
 61. Liu W, Zhou Y, Li J, Sun X, Liu H, Jiang Y. Parabens Exposure In Early Pregnancy And Gestational Diabetes Mellitus. *Environ Int.* 2019;126(February):468–75.
 62. Abigail C, WwaKwe LaN, McMichael AJ. No Sulfates , No Parabens , and the “ No-Poo ” Method : A New Patient Perspective on Common Shampoo Ingredients. *Cutis.* 2018;
 63. Cherian P, Zhu J, Bergfeld WF, Belsito D V, Hill RA, Klaassen CD, et al. Expert Panel Safety Assessments Amended Safety Assessment of Parabens as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol.* 2020;39:5S-97S.
 64. Petric Z, Ružić J, Žuntar I. The Controversies Of Parabens – An Overview Nowadays. *Acta Pharm* 71. 2021;71:17–32.
 65. Triclosan | C₁₂H₇Cl₃O₂ - PubChem [Internet]. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triclosan#section=2D-Structure>
 66. Yueh M-F, Tukey RH. Triclosan: A Widespread Environmental Toxicant With Many Biological Effects. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017;176(1):100–106.
 67. Infarmed. Comunicado de Imprensa: Triclosan - Utilização de Produtos com a Substância Triclosan. 2014;
 68. Lee JD, Lee JY, Kwack SJ, Shin CY, Jang H, Kim HY, et al. Risk Assessment Of Triclosan , a Cosmetic Preservative. 2019;35(2):137–54.
 69. Weatherly & Julie LM, Gosse AA. Triclosan Exposure, Transformation, And Human Health Effects. *J Toxicol Environ Health.* 2017;20(8):447–69.
 70. Russell AD. Whither triclosan? *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(5):693–5.
 71. 2-Phenoxyethanol | C₈H₁₀O₂ - PubChem [Internet]. [cited 2021 Jul 26]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Phenoxyethanol>
 72. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth. Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th ed. London: Association Pharmaceutical Press and American Pharmacists; 2009. 1–888 p.

73. Panico A, Serio F, Bagordo F, Grassi T, Idolo A, De Giorgi M, et al. Skin Safety And Health Prevention: An Overview Of Chemicals In Cosmetic Products. *J Prev Med Hyg.* 2019;60:E50–7.
74. Dr Eno B, Zuberbier T, Gelmetti C, Gontijo G, Marinovich M. Safety Review Of Phenoxyethanol When Used As a Preservative in Cosmetics Funding Source. 2019;
75. Ma X, Wang H, Song Y, Pan Y. Skin irritation potential of cosmetic preservatives : An exposure-relevant study. 2021;(May 2020):195–203.
76. Wang J, Liu Y, Kam WR, Li Y, Sullivan DA. Toxicity Of The Cosmetic Preservatives Parabens , Phenoxyethanol And Chlorphenesin On Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Exp Eye Res.* 2020;196(January):108057.
77. Butylated hydroxytoluene | C15H24O - PubChem [Internet]. [cited 2021 Jul 27]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Butylated-hydroxytoluene#section=Structures>
78. Butylated hydroxyanisole (bha) | C17H30O2 - PubChem [Internet]. [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/517036#section=2D-Structure>
79. Kahl R, Kappus H. Übersichtsarbeit Antioxidans Vitamin E Toxicology Of The Synthetic Antioxidants BHA And BHT In Comparison With The Natural Antioxidant Vitamin E. Vol. 196, *Z Lebensm Unters Forsch.* 1993.
80. Adefegha SA. Antioxidant Properties Of Eugenol , Butylated Hydroxyanisole , and Butylated Hydroxyl Toluene With Key Biomolecules Relevant to Alzheimer ' s Diseases — In vitro. 2021;(January 2020):1–7.
81. Pop A, Drugan T, Gutleb AC, Lupu D, Cherfan J, Loghin F, et al. Individual And Combined In Vitro (Anti)androgenic Effects Of Certain Food Additives And Cosmetic Preservatives. *Toxicol Vit.* 2016 Apr 1;32:269–77.
82. Butylated Hydroxytoluene (BHT) (IARC Summary & Evaluation, Volume 40, 1986) [Internet]. [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://incem.org/documents/iarc/vol40/butylatedhydroxytoluene.html>
83. Butylated Hydroxyanisole (BHA) (IARC Summary & Evaluation, Volume 40, 1986) [Internet]. [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://incem.org/documents/iarc/vol40/butylatedhydroxyanisole.html>
84. Formaldehyde | H2CO - PubChem [Internet]. [cited 2021 Jul 29]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Formaldehyde#section=Structures>
85. Kim SH, Choi J-W, Suh M-W, Lee JH, Oh S-H, Song J-J, et al. Effect Of

- Formaldehyde on Human Middle Ear Epithelial Cells. *Hin*. 2018;2018:8.
86. Groot AC De, Flyvholm M, Lensen G, Menn T. Formaldehyde-Releasers : Relationship To Formaldehyde Contact Allergy . *Contact Allergy To Formaldehyde And Inventory Of Formaldehyde-Releasers*. 2009;63–85.
 87. Attia D, Mansour N, Taha F, Seif A, Dein E. Assessment Of Lipid Peroxidation And p53 as a Biomarker Of Carcinogenesis Among Workers Exposed To Formaldehyde In The Cosmetic Industry. 2016;32(6):1097–105.
 88. Brandão PF, Rui &, Ramos M, Rodrigues JA. Gasdiffusion Microextraction -Based Methodology For The Determination Of Free Formaldehyde In Cosmetics And Hygiene Products Containing Formaldehyde Releasers. *Spring Nat*. 2018;410:6873–80.
 89. Hannon PR, Flaws JA. The Effects Of Phthalates On The Ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(February):1–19.
 90. Kim MK, Kim KB, Yoon S, Kim HS, Lee B. Risk Assessment Of Unintentional Phthalates Contaminants In Cosmetics. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;115(May):1
 91. Cyclosiloxanes D4, D5 and D6 - CES - Silicones Europe [Internet]. [cited 2022 Jan 7]. Available from: <https://www.silicones.eu/the-science-behind-silicones-the-substances-used-to-manufacture-them/cyclosiloxanes-d4-d5-and-d6-what-are-they-used/>
 92. El-Nezami H, Malvindi MA, Mojsiewicz-Pię K, Mojsiewicz-Pię Nkowska K, Jamrógiewicz M, Szymkowska K, et al. Direct Human Contact with Siloxanes (Silicones) – Safety or Risk Part 1. Characteristics of Siloxanes (Silicones). *Front Pharmacol*. 2016;7:1–8.
 93. Krenczkowska D, Mojsiewicz-Pię Nkowska K, Wielgomas B, Bazar D, Jankowski Z. Ex Vivo Human Skin is not a Barrier for Cyclic Siloxanes (Cyclic Silicones): Evidence of Diffusion, Bioaccumulation, and Risk of Dermal Absorption Using a New Validated GC-FID Procedure. *Pharmaceutics*. 2020;12:586.
 94. Mojsiewicz-Pieńkowska K, Krenczkowska D. Evolution Of Consciousness Of Exposure To Siloxanes—Review Of Publications. *Chemosphere*. 2018;191:204–17.
 95. Wang DG, Norwood W, Alae M, Byer JD, Brimble S. Review Of Recent Advances In Research On The Toxicity, Detection, Occurrence And Fate Of Cyclic Volatile Methyl Siloxanes In The Environment. *Chemosphere*. 2013;93(5):711–25.
 96. Genualdi S, Harner T, Cheng Y, MacLeod M, Hansen KM, Van Egmond R, et al. Global Distribution Of Linear And Cyclic Volatile Methyl Siloxanes In Air. *Environ*

- Sci Technol. 2011;45(8):3349–54.
97. Bilal M, Mehmood S, Iqbal HMN. The Beast of Beauty: Environmental and Health Concerns of Toxic Components in Cosmetics. *Cosmetics*. 2020;7:1–18.
 98. Carrillo JC, van der Wiel A, Danneels D, Kral O, Boogaard PJ. The Selective Determination Of Potentially Carcinogenic Polycyclic Aromatic Compounds in Lubricant Base Oils By The DMSO Extraction Method IP346 And Its Correlation To Mouse Skin Painting Carcinogenicity Assays. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;106(November 2018):316–33.
 99. Petry T, Bury D, Fautz R, Hauser M, Huber B, Markowetz A, et al. Review Of Data On The Dermal Penetration Of Mineral Oils And Waxes Used in Cosmetic Applications. *Toxicol Lett*. 2017;280(July):70–8.
 100. Rawlings A V, Lombard KJ. A Review On The Extensive Skin Benefits Of Mineral Oil. *International Journal of Cosmetic Science*. 2012; 34:511–518.
 101. Fruijtier-Pölloth C. Safety Assessment On Polyethylene Glycols (PEGs) And Their Derivatives As Used In Cosmetic Products. *Toxicology*. 2005;214:1–38.
 102. Boyer I, Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito D V, Hill RA, Klaassen CD, et al. Safety Assessment of PEGs Cocamine and Related Ingredients as Used in Cosmetics. Vol. 37. 2018. 10–60 p.
 103. Fiume MM, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito D V, Hill RA, Klaassen CD, et al. Safety Assessment of Diethanolamides as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. 32:36–58.
 104. Diethanolamine | C₄H₁₁NO₂ - PubChem [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diethanolamine#section=Structures>
 105. Fiume MM, Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito D V, Hill RA, Klaassen CD, et al. Safety Assessment of Diethanolamine and Its Salts as Used in Cosmetics. 2017;36(Supplement 2).
 106. Craciunescu CN, Niculescu MD, Guo Z, Johnson AR, Fischer L, Zeisel SH. Dose Response Effects Of Dermal Applied Diethanolamine On Neurogenesis In Fetal Mouse Hippocampus And Potential Exposure Of Humans. *Toxicol Sci*. 2009;107(1):220–6.
 107. Chow E, Mahalingaiah S. Cosmetic Use And Age At Menopause: Is There a Connection? *Fertil Steril*. 2017;106(4):978–90.
 108. Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J. Skin Sensitizing Properties Of The

- Ethanolamines Mono-, Di-, and Triethanolamine. Data Analysis Of a Multicentre Surveillance Network (IVDK) And Review Of The Literature. Contact Dermatitis. 2009 May;60(5):243–55.
109. Zekan L, Ru D, Petri I. Anatomical Site Differences Of Sodium Lauryl Sulfate-Induced Irritation : Randomized Controlled Trial *. 2019;175–85.
 110. Bart De Wever BVV, Frans Ramaeckers EA. The Evaluation of Sodium Lauryl Sulphate in Toothpaste on Toxicity on Human Gingiva and Mucosa: A 3D in vitro Model. Dentistry. 2015;05(09):1–6.
 111. Bondi CAM, Marks JL, Wroblewski LB, Raatikainen HS, Lenox SR, Gebhardt KE. Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. Environ Health Insights. 2015;9:27–32.