UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE GRADUAÇÃO E ASSUNTOS ESTUDANTIS
CURSO DE FARMÁCIA

Isabella Ribeiro França

SENSIBILIZANTES E ALÉRGENOS EM HIDRATANTES FACIAIS NO MERCADO BRASILEIRO – ESTUDO DE FORMULAÇÃO

Sorocaba/SP
2022

Isabella Ribeiro França

SENSIBILIZANTES E ALÉRGENOS EM HIDRATANTES FACIAIS NO MERCADO BRASILEIRO – ESTUDO DE FORMULAÇÃO

Trabalho apresentado a Pró-Reitoria de Graduação e Assuntos Estudantis do curdo de Farmácia da Universidade de Sorocaba, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Sandro Rostelato Ferreira

Sorocaba/SP
2022

Isabella Ribeiro França

SENSIBILIZANTES E ALÉRGENOS EM HIDRATANTES FACIAIS NO MERCADO BRASILEIRO – ESTUDO DE FORMULAÇÃO

Trabalho apresentado a Pró-Reitoria de Graduação e Assuntos Estudantis do curdo de Farmácia da Universidade de Sorocaba, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 29/11/2022

BANCA EXAMINADORA:

Fâni Ribeiro Silva
Universidade de Sorocaba

Prof. Me. Isaltino Pereira de Andrade Junior
Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho aos meus pais, por acreditarem em mim e me apoiarem a conquistar a minha segunda graduação.

Obrigada mãe e pai, eu não conseguiria sem vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus. Aquele que sempre ouviu minhas preces e que me oferece conforto nos momentos mais difíceis da vida.

Agradeço aos meus pais, Sandro Alberto França e Viviane Ribeiro da Silva França, aqueles que sempre me apoiaram na vida, nos estudos, me aconselham e são meu porto-seguro.

Agradeço ao meu irmão, quem sempre oferece boas risadas nos momentos de estresse.

Agradeço aos meus avós maternos, Clotilde Ribeiro da Silva *(in memorian)* e Jair Oliveira da Silva, pelo carinho e pelo orgulho. Vó a quem sentirei saudades eternas, do seu carinho, do seu apoio e dos seus abraços.

Agradeço a todos os professores do curso de Farmácia que passaram pela minha caminhada, por compartilharem seus conhecimentos ao decorrer de todo o curso.

Agradeço ao Professor Dr. Sandro Rostelato Ferreira, pela orientação diante desse trabalho.

Muito obrigada a todos!

Nada na vida deve ser temido,
somente compreendido.
Agora é hora de compreender mais
para temer menos.
Marie Curie

RESUMO

A pele é o maior órgão do corpo humano funcionando como barreira. No entanto, dependendo de vários fatores, pode ser vulnerável a alguns agentes, como infecções, alergias e traumas. A propriedade de barreira (defesa) da pele varia com a espessura, a permeabilidade, o local anatômico, o meio ambiente e a capacidade desta a reagir imunologicamente. O objetivo do presente trabalho é realizar um estudo de mercado, com hidratantes faciais, para identificar a presença de substâncias alergênicas e/ou sensibilizantes a pele e o custo financeiro para as diferentes marcas, com o fim de identificar se o custo de mercado significa grandes diferenças de formulações. O custo dos ingredientes cosméticos é um fator muito importante na sua comercialização. Como resultado, a indústria ainda usa ingredientes mais baratos. O custo dos cosméticos é influenciado por vários fatores, incluindo o custo da matéria-prima utilizada, os custos de produção, entrega e comercialização dos produtos. Do total pesquisado (n=60), 90% dos produtos (n= 54) apresentaram algum dos alérgenos pesquisados e descritos no desenvolvimento deste trabalho. O alérgeno mais frequente encontrado foram as fragrâncias (n= 35; 58,3%). O conservante mais frequente foi o fenoxietanol (n= 33; 55%), seguido pelo propilenoglicol (n= 20; 33,3%) e pelos parabenos (n= 14; 23,3%). Os menos frequentes encontrados foram os liberadores de formaldeído (n= 11; 18,3%), as isotiazolinonas (n= 8; 13,3%) e, por fim, a trietanolamina (n= 7; 11,6%)

Palavras-chave: Cosméticos. Alérgenos. Sensibilizantes.

ABSTRACT

The skin is the largest organ in the human body functioning as a barrier. However, depending on several factors, it may be vulnerable to some agents, such as infections, allergies, and trauma. The barrier property of the skin varies with thickness, permeability, anatomical site, environment, and the ability of the skin to react immunologically. The objective of the present paper is to carry out a market study, with facial moisturizers, to identify the presence of allergenic and/or skin sensitizing substances and the financial cost for the different brands, to identify whether the market cost means big differences in formulations. The cost of cosmetic ingredients is an important factor in their marketing. As a result, the industry still uses cheaper ingredients. The cost of cosmetics is influenced by several factors, including the cost of the raw material used, the production, delivery, and marketing costs of the products. Of the products researched (n= 60), 90% of the products (n= 54) had some of the allergens researched and described in the development of this paper. The most frequent allergen found was fragrances (n= 35; 58,3%). The most frequent preservative was phenoxyethanol (n= 33; 55%), followed by propylene glycol (n= 20; 33,3%) and parabens (n= 14; 23,3%). The least frequents were formaldehyde releasers (n= 11; 18,3%), isothiazolinones (n= 8; 13,3%) and triethanolamine (n= 7; 11,6%).

Keywords: Cosmetics. Allergens. Sensitizers.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Camadas da pele 19
Figura 2. Imagem ilustrativa da epiderme 20
Figura 3. Imagem ilustrativa da derme 22
Figura 4. Corte histológico da pele – (*) Adipocitos caracterizando a hipoderme 23
Figura 5. Imagem ilustrativa do NMF 26
Figura 6. Estrutura química do fenoxietanol 28
Figura 7. Estrutura química de Metilcloroisotiazolinona (1) e Metilisotiazolinona (2) 29
Figura 8. Estrutura química de sete ésteres alquílicos do ácido p-hidroxibenzóico ..30
Fgura 9. Estrutura química do formaldeído 31
Figura 10. Estrutura química do propilenoglicol 32
Figura 11. Estrutura química da trietanolamina 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Funções da pele 18
Tabela 2. Libertadores de formaldeído 31
Tabela 3. Lista de ingredientes de fragrância pela ANVISA 34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Relação, em porcentagem (%), dos alérgenos e sensibilizantes mais frequentes 36
Gráfico 2. Comparação das faixas de preço 37

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA	Agência de Nacional de Vigilância Sanitária
CAS	Chemical Abstracts Service
CIR	Cosmetic Ingredient Review
CMIT	Metilcloroisotiazolinona
DCA	Dermatite de contato alérgica
DCI	Dermatite de contato irritativa
DMDM hidantoína	Dimetiloldimetil-hidantoína
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FPS	Fator de Proteção Solar
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredient
MERCOSUL	Mercado Comum do Sul
MIT	Metilisotiazolinona
NMF	Natural Moisturuzing Factor
PCA	Principal component analysis
ppm	partes por milhões
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
TEA	Trietanolamina
TEWL	Transepidermal water loss

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12
2 OBJETIVO 13
3 METODOLOGIA 14
4 DESENVOLVIMENTO 15
4.1 Cosméticos 15
4.1.1 Origem dos Cosméticos 15
4.1.2 História dos Cosméticos no Brasil 16
4.2 Legislação Brasileira 17
4.3 A Pele 18
4.3.1 Epiderme 19
4.3.2 Derme 21
4.3.3 Hipoderme 23
4.4 Hidratação 24
4.5 Sensibilidade a Cosméticos 26
4.6 Potenciais sensibilizantes ou alérgenos 27
4.6.1 Os Conservantes 27
4.6.2 O Propilenoglicol 32
4.6.3 Trietanolamina 33
4.6.4 As Fragrâncias 33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 36
6 CONCLUSÃO 43
REFERÊNCIAS 45

1 INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano funcionando como barreira. No entanto, dependendo de vários fatores, pode ser vulnerável a alguns agentes, como infecções, alergias e traumas. A propriedade de barreira (defesa) da pele varia com a espessura, a permeabilidade, o local anatômico, o meio ambiente e a capacidade desta a reagir imunologicamente (CANHEDO, REIS, 2016).

O decreto de lei n° 296, de 25 de setembro de 1998, define os produtos cosméticos *"qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais".* E define os ingredientes cosméticos como *"qualquer substância química ou preparação de origem sintética ou natural, com excepção dos compostos odoríficos e aromáticos que entrem na composição dos produtos cosméticos e de higiene corporal".*

Os cremes com propriedades hidratantes são utilizados com o objetivo de cumprir certos requisitos como tornar a pele lisa e macia, manter a integridade e a aparência da pele, reduzir a perda de água transepidérmica (TEWL, do inglês transepidermal water loss) e restaurar a barreira cutânea e a sua capacidade de absorver, reter e distribuir a água (BABO, 2021). Como a pele é a primeira barreira a entrar em contato com fatores químicos e físicos do ambiente, a compreensão da exposição alergênica em locais diferentes é importante para avaliar o perfil de alérgenos clinicamente relevantes. (SILVA; MOZER; BOSCO, 2012)

Para um profissional de saúde especializado na área da cosmética, conhecer ingredientes que possam ter potencial alérgeno e sensibilizante, causando irritações cutânea e até mesmo dermatite de contato, é um conhecimento essencial, para aconselhar o produto mais adequado para aquele paciente e orientar sobre o uso e o que deve evitar em uma formulação.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho é realizar um estudo de mercado, com hidratantes faciais, para identificar a presença de substâncias alergênicas e/ou sensibilizantes a pele e o custo financeiro para as diferentes marcas, com o fim de identificar se o custo de mercado significa grandes diferenças de formulações.

3 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados Scielo, PubMed e bases de dados de universidades brasileiras, com o objetivo de obter artigos de revisão relativos à pele, a hidratação da pele e mecanismos de agressão de ingredientes alergênicos, onde foram utilizadas como palavras-chave: cosméticos, sensibilidade a cosméticos, dermatite.

Posteriormente foi realizada uma pesquisa de mercado, em lojas físicas e digitais, com diversas marcas de hidratantes faciais, separadas por faixa de preços: R$ 4,00 a R$ 20,00; R$ 20,01 a R$ 50,00; R$ 50,01 a R$100,00, coletando informações da formulação, selecionando os ingredientes alergênicos e sensibilizantes de cada produto, com o objetivo de comparar essas formulações e o custo financeiro para o cliente final, observando se o custo final influência diretamente na formulação desses produtos.

Para a seleção de produtos e coleta de dados foram selecionados aqueles que prometem hidratação da pele, eliminando aqueles que prometem clareamento, antienvelhecimento e que contenham Fator de Proteção Solar (FPS). As formas farmacêuticas encontradas dos diferentes hidratantes faciais selecionados para este trabalho foram creme, gel-creme, loção e sérum.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Cosméticos

Os cosméticos são produtos aplicáveis no corpo humano com a finalidade de higienizar, limpar, lubrificar, hidratar, nutrir e retardar o envelhecimento. São formulados com as mais diversas substâncias e elaborados de forma e não causar reações indesejáveis. O termo vem do grego *kosmétikós*, que se refere ao enfeite, ao adorno. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 211/2005, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a definição de cosméticos: São preparações constituídas por substâncias naturais de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e corrigir odores corporais e protegê-los.

Os cosméticos definidos como grau 1 são produtos de higiene pessoal cosméticos e perfumes cuja formulação é caracterizada por possuir propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto. Já os cosméticos definidos como grau 2, são produtos de higiene pessoal cosméticos e perfumes, que possuem indicações especificas, cuja características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso (ANVISA, 2020).

4.1.1 Origem dos Cosméticos

A história cosmética remonta há 30 mil anos, quando os homens pré-históricos se utilizavam de terra, cascas de árvores e seiva das folhas para pintar o corpo e se tatuarem. Na antiguidade, muitos rituais dependiam da decoração do corpo, o que proporcionava efeitos dramáticos, principalmente pinturas de guerra. (MORAES, et. al, 2019). Há indícios de que os primeiros a fazerem o uso de cosméticos tenha sido os egípcios, com a utilização do mel e do leite de cabra para rejuvenescer era comum entre as mulheres, resultando com peles macias. O emprego de gorduras vegetais e animais para produzir cremes eram práticas comuns, para muitos eram produtos

milagrosos que trazia a beleza eterna (MORAES,et. al, 2019). Os egípcios também usavam os o khol, um pigmento preto feito de minérios, antimônio ou manganês; verde de malaquita, um minério de cobre; e o cinabre, um minério de sulfeto de mercúrio, para pintar os olhos e a face (TREVISAN, 2011).

Apesar de, na Idade Média, com a decadência do império romano, o cristianismo reprimiu o culto à higiene e a exaltação da beleza, na Idade Moderna, a Rainha Elizabeth I, da Inglaterra, popularizou o estilo chamado Máscara da Juventude, onde utilizava-se tinta branca com chumbo sob a face (TREVISAN, 2011). Ao longo da história, a prática de utilização de cosméticos e a higiene pessoal passaram a ser reconhecida. Muitos fabricavam seus próprios produtos, como era o caso das donas de casas, que eram produzidos com uso de leite, água de rosas e limonada. A partir do século XX os cosmecêuticos passaram a ser produzidos industrialmente. (MORAES,et. al, 2019).

4.1.2 História dos Cosméticos no Brasil

No Brasil, o início da história de fabricação de cosméticos no país no começo do século XIX, quando o país começa a produzir sabão nacionalmente como solução da crise higiênica nas cidades mais populosas. Com a chegada da Família Real Portuguesa ao país, o uso de cosméticos passa a ser um costume, já que o povo inicia uma tentativa de reproduzir os hábitos comportamentais e estéticos da realeza (TREVISAN, 2011). A Casa Granado, fundada em 1870, se tornou empresa referência no Brasil e ostentava o título de Imperial Drogaria e Pharmacia de Granado, com o brasão do Império inscrito nos rótulos de seus produtos, pois tinha como principal consumidor de seus produtos Dom Pedro II (ANDRADE, 2021). Depois da Segunda Guerra Mundial é o momento de maior crescimento da indústria cosmética no Brasil, com a difusão do rádio, e a partir dos anos 50, da televisão, as empresas existentes no país começaram a investir em publicidade e a venda de xampus, cremes, sabonetes, creme dental, loções, desodorantes e perfumes alavancaram (TREVISAN, 2011).

4.2 Legislação Brasileira

A Lei n° 6360, de 23 de setembro de 1976 foi um marco regulador na época, onde no art. 26 determinava que “somente serão registrados como cosméticos, produtos de higiene pessoal, perfumes e outros de natureza e finalidade semelhantes, os produtos que se destinem a uso externo ou no ambiente, consoante suas finalidades estéticas, protetoras, higiênicas ou odoríferas, sem causar irritações à pele nem dados à saúde”. Essa Lei foi regulamentada pelo Decreto n° 79.094, de 05 de janeiro de 1977; revogado pelo Decreto n° 8.077/13.

Os produtos cosméticos podem ser registrados ou notificados conforme o grau de risco ao consumidor. A RDC n° 04, de 30 de janeiro de 2014, que dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências, ou seja, dispõe dos requisitos para a regularização, os requisitos de rotulagem e rotulagem específica.

A RDC n° 07, de 11 de fevereiro de 2015, trouxe novos procedimentos para o registro dos produtos cosméticos, incluindo uma subcategoria, produtos cosméticos de risco 2 isento de registro. Nessa normativa, os produtos que passam a ser de registro obrigatório, e, portanto, de análise compulsória são: produtos infantis, bronzeador e protetores solares, tinturas e alisantes capilares, gel antisséptico para mãos e repelente para insetos.

A Cosmetovigilância, termo usado para designar a vigilância pós-comercialização dos produtos cosméticos regularizados no país. Compreende as atividades inerentes à identificação, avaliação, monitoramento e prevenção de efeitos indesejáveis decorrentes do uso em condições normais ou razoavelmente previsíveis dos produtos cosméticos (BRASIL, 2022). A ineficácia de produtos cosméticos, seu uso indevido e as queixas técnicas que resultaram em danos à saúde do consumidor também são de interesse da Cosmetovigilância (BRASIL, 2022). A Cosmetovigilância engloba os produtos sujeitos à vigilância sanitária enquadrados nas seguintes categorias: (a) cosméticos; (b) produtos de higiene pessoal; e (c) perfumes. O objetivo da Cosmetovigilância é proteger a saúde dos consumidores de produtos cosméticos no Brasil, especialmente, grupos populacionais vulneráveis, como crianças, gestantes e idosos (BRASIL, 2022). A RDC n° 332, de 01 de dezembro de 2005, estabelece a forma de como submeter as informações pós-mercado no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (NOTIVISA).

4.3 A Pele

A pele, também chamada de cútis, é o manto de revestimento do organismo, indispensável a vida e que isola os componentes orgânicos do meio exterior. Constituída de uma complexa estrutura de tecidos de várias naturezas dispostos e inter-relacionados de modo a adequar-se de maneira harmônica ao desempenho de suas funções. A pele humana, que corresponde a 5% do peso corporal, é um órgão externo que reveste e delimita o organismo, protegendo-o do meio exterior, através de suas inúmeras funções (CORRÊA, 2012).

É um tecido de constantes alterações, cuja maior e vital função é a conservação da homeostasia. É um órgão de informação sensorial, através dos elementos do sistema nervoso encontrados na derme, que registram os sintomas de dor, tato, calor e frio, para que o organismo elabore uma resposta adequada. Também exerce função de defesa contra elementos físicos, químicos e imunológicos; é ainda dotada de importante capacidade renovadora e de reparação (CORRÊA, 2012).

A Tabela 1 resume as principais funções da pele.

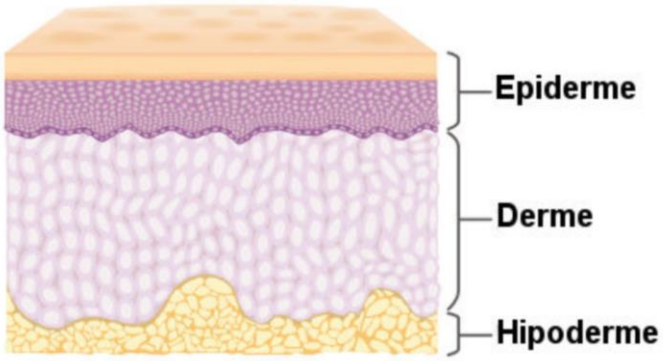
Tabela 1. Funções da pele

Funções da Pele
Excreção de toxinas e resíduos metabólicos.
Barreira química e mecânica contra agentes externos.
Sensibilidade (dor, térmica e tátil).
Termorreguladora.
Metabólica (vitamina D)

Fonte: KASHIWABARA *et al.*, 2016

Composta, essencialmente, de três grandes camadas de tecidos (figura 1): a epiderme, uma camada superior, mais exteriorizada; a derme, ou estrato córneo, uma camada intermediária; e a hipoderme, também conhecida como endoderme ou panículo adiposo, camada mais profunda (KASHIWABARA *et al.*, 2016). Resumindo, pode-se dizer que a pele é um órgão resistente, flexível e impermeável, dotado de notável capacidade, que simultaneamente protege o corpo e o informa acerca das variações do meio ambiente (CORRÊA, 2012).

Figura 1. Camadas da pele



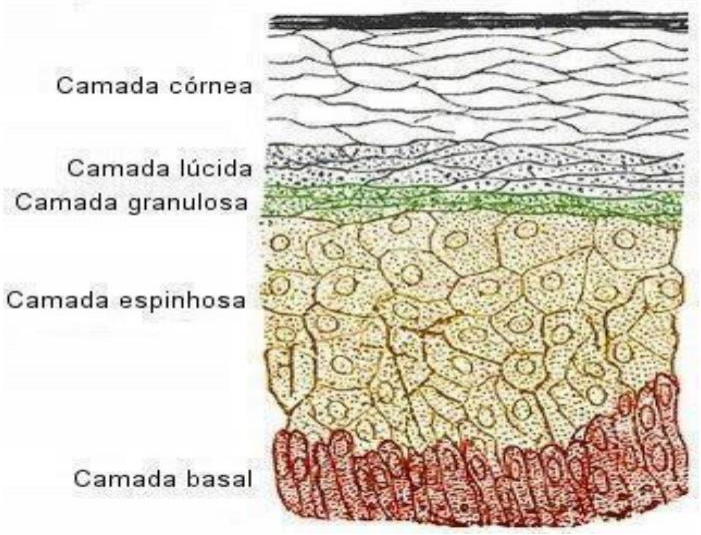
Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2021

Considerado o maior órgão do corpo humano, a pele apresenta uma área total que varia de 2.500 cm^2, ao nascimento, a 18.000-25.000 cm^2 em uma pessoa adulta. Sua estrutura pode variar de 1,5 mm a 4 mm, com peso médio (seca) de aproximadamente 2 a 4 kg. É uma membrana de camada dupla que envolve toda a superfície exterior do corpo, estendendo-se pelos vários orifícios naturais por meio das membranas mucosas que os revestem (HARRIS, 2009). Apresenta múltiplas características, variáveis de região para região, podendo ser lisa ou rugosa, pregueada ou não, grossa (palmas e plantas) ou fina e transparente, firme (sobre regiões ósseas) ou flácida, com pelos ou não (CORRÊA, 2012).

4.3.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais superficial da pele e é constituída de células epiteliais dispostas em camadas (figura 2), as quais, dá mais superficial para a mais profunda, respectivamente: córnea, granulosa, espinhosa e basal ou germinativa. Nas regiões palmar e plantar, entre as camadas granulosas e córnea, encontra-se mais uma, a camada lúcida (*stratum lucidum*) (CORRÊA, 2012).

Figura 2. Imagem ilustrativa da epiderme



Fonte: (BERNARDO, 2019)

Diversos tipos de células compõem a epiderme: os queratinócitos, que sintetizam queratina e a medida que migram para a superfície origina-se a camada córnea; a queratina, uma proteína fibrosa filamentosa que da firmeza a epiderme e garante proteção, permeabilidade e protege da desidratação; melanócitos, responsáveis pela síntese de melanina, que dá pigmentação a pele e protege de raios ultravioletas; células de Langherans, responsáveis pela ativação do sistema imunológico atuando contra partículas estranhas e microrganismos; e células de Merkel, presentes entre a epiderme e derme, ligando-se as terminações nervosas sensitivas (BERNARDO, 2019).

A resistência e a impermeabilidade da pele se devem a camada córnea, também tem papel importante na conservação da umidade. É mais espessa em áreas sujeitas a muito atrito, como as palmas das mãos e plantas dos pés. Cada célula cornificada cobre aproximadamente 25 células basais e possuem ainda uma substância gordurosa, comparada a cera de abelha, e que confere certa proteção contra agentes químicos e impermeabilidade da pele (CORRÊA, 2012).

As funções da pele não se restringem somente em proteger o corpo de agentes patogênicos e lesões externas, sendo um órgão altamente dinâmico que desempenha importante papel na manutenção da homeostasia do corpo, pois é capacitada de executar múltiplas funções, dentre elas, destaca-se a barreira de proteção para estruturas internas do organismo a ação de agentes externos de qualquer natureza, e

ao mesmo tempo, impede perdas de água, eletrólitos e outras substâncias do meio interno (WANCZINSKI, 2007).

Sob a camada córnea, tem-se um filme lipídico natural formado pela organização desses lipídeos em lamelas, que preenchem todo o espaço intercelular, compondo a barreira cutânea. (HARRIS, 2009). De acordo com Wanczinski (2007), as funções desse filme lipídico residem na proteção contra a penetração de substâncias estranhas, raios solares, excessos de umidificação ou de dissecação. Comporta-se como um veículo de odores que permite o reconhecimento individual e possui um poder tampão que assegura proteção eficaz contra elementos químicos agressivos. As ceramidas, principal componente lipídico intracelular do estrato córneo, é um fator importante em sua função de barreira, desempenhando um papel fundamental na capacidade retentora de água no estrato córneo, impedindo que a água passe facilmente através da pele (WANCZINSKI, 2007).

Na epiderme existe um gradiente de água, uma vez que o teor de humidade do estrato córneo é inferior ao das demais camadas dérmicas mais profundas. Devido a este gradiente, a difusão passiva de água ocorre desde as camadas mais internas até a camada mais externa, ou seja, o estrato córneo. A grande parte da água evapora enquanto apenas uma pequena fração da água é retira no estrato córneo. Essa perda de água ocorre pela evaporação é referida como TEWL (do inglês, *transepidermal water loss*) (BABO, 2021).

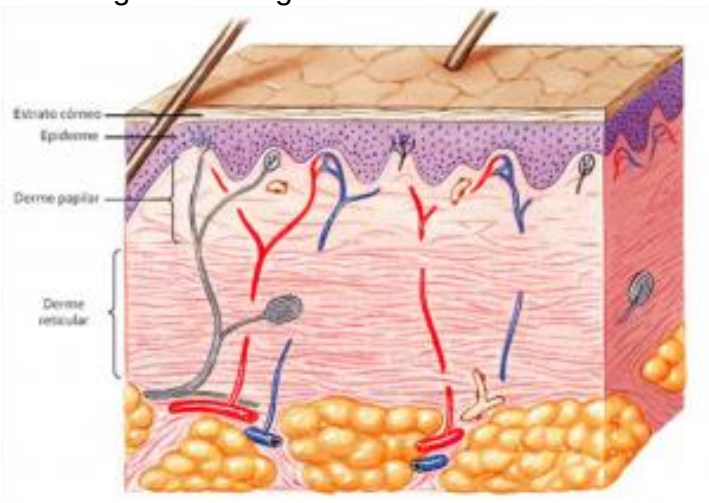
4.3.2 Derme

A derme é formada por estoma conjuntivo, onde se encontram vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e terminações nervosas, glândulas sebáceas e sudoríparas, fibras de colágeno e elastina, e glicosaminoglicanos (CORRÊA, 2012). O tecido conjuntivo é constituído quase totalmente de fibras colágenas e de fibras elásticas reticulares, que exercem proteção mecânica de barreira e mantêm a coesão da epiderme (KASHIWABARA *et al.*, 2016), e sua espessura pode variar de 0,6 mm, em regiões mais finas, até 3 mm, onde atinge sua proporção máxima (BERNARDO, 2019).

Bernardo (2019) descreve a derme (figura 3) com 3 subdivisões, sendo elas: região superficial ou papilar, que mantém contato com a epiderme e é composta por tecido conjuntivo frouxo, com predominância de feixes de fibras colagenosas mais

espessas onduladas e em disposição horizontal, possui pequenos vasos linfáticos e sanguíneos, terminações nervosas, colágeno e elastina, corpúsculo de meissner e tem função de favorecer nutrientes; região reticular, constituída por tecido conjuntivo denso não modelado, com fibras de colagenosas mais espessas em disposições horizontais, formada pela base dos folículos pilosos, glândulas, vasos linfáticos e sanguíneos, terminações nervosas, colágeno e elastina, essa camada fornece oxigênio e nutrientes para a pele; a terceira região é a adventricial, circundada por folículos pilossebáceos, glândulas e vasos, sendo constituída por feixes finos de colágeno, e na derme estão presentes os anexos cutâneos, como glândulas sebáceas e sudoríparas, peles e unhas.

Figura 3. Imagem ilustrativa da derme



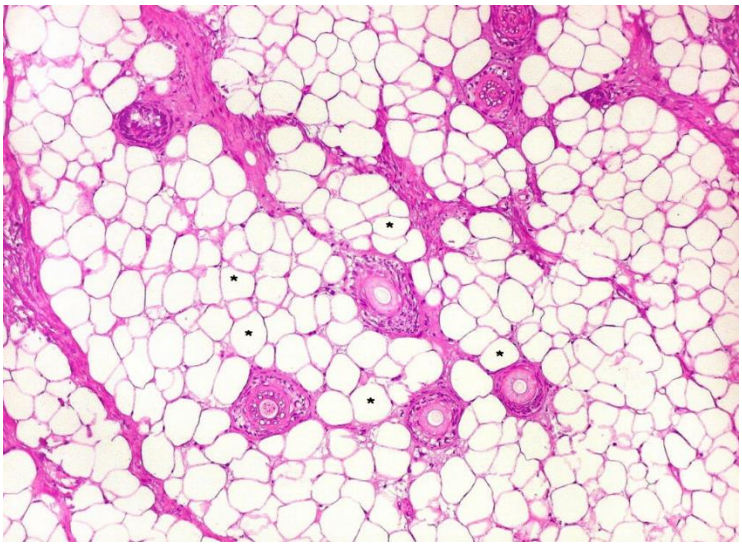
Fonte: (UNIFAL, 2022)

A pele recebe grande suprimento sanguineo de uma rede de vasos provenientes dos músculos e tecido adiposo, e a maior parte desse sangue é dirigida às células com maior atividade, ou seja, a epiderme, as papilas capilares e as estruturas anexas. Como não há vasos que atingem a epiderme, o sangue distribuído por um processo de difusão por capilaridade. O fluxo do sangue cutâneo exerce importante papel na termorregulação (HARRIS, 2009). Entre a epiderme e a derme, há uma lâmina dermo-epidérmica, a qual permite que essas duas camadas estejam ancoradas, é sintetizada pela camada basal e tem como função ser uma barreira e filtro de nutrientes, entre as camadas (BERNARDO, 2019).

4.3.3 Hipoderme

A hipoderme (figura 4) é a camada mais profunda da pele, onde os feixes conjuntivos que assumem disposições espaciais formando aréolas que contêm células adiposas, os lipócitos. Essas células, em seu citoplasma, contêm uma grande quantidade de lipídeos, fundamentalmente triglicerídeos; um pigmento, o lipocrômio; além de colesterol, vitaminas e água (CORRÊA, 2012). Contêm ainda uma vasta rede de fibras reticulares e nervosas, sendo altamente vascularizada. Quando há necessidade de energia, os lipídeos são mobilizados desses depósitos pela promoção da lipólise (HARRIS, 2009).

Figura 4. Corte histológico da pele – (*) Adipocitos caracterizando a hipoderme



Fonte: (UNIFAL, 2022)

Com essa estrutura, é responsável pela proteção mecânica e o isolamento térmico, além de armazenar energia na forma de lipídeo. Possui plexo vascular que nutre a pele (KASHIWABARA *et al.*, 2016). A hipoderme é extremamente maleável e tem a função de servir de interface entre a derme e as estruturas móveis situadas abaixo dela, tais como os músculos e tendões, serve de reserva lipídica e protege o organismo de choques e das variações externas e de temperaturas (KASHIWABARA *et al.*, 2016).

4.4 Hidratação

Como a estrutura do estrato córneo varia de acordo com a localização anatômica, sendo a região da face mais delicada em comparação com qualquer outra parte do corpo, uma vez que existem menos camadas de células, existe elevada TEWL e diminuição dos fatores naturais de hidratação (NMF, do inglês, *natural moisturizing fator*), ou seja, a pele facial desidrata mais facilmente do que outra zona corporal, sendo por isso necessário um cuidado especial com a hidratação do rosto (BABO, 2021).

De acordo com Wanczinski (2007), o teor de água na camada córnea é de aproximadamente 10 a 20%. A hidratação da pele tem função plastificante, associada às moléculas solúveis do NMF e as proteínas da epiderme. Este papel de plastificante é indispensável para manter as propriedades mecânicas da camada córnea (plasticidade, elasticidade e flexibilidade), só é possível se ocorrerem em três condições: presença do NMF, capaz de reter água no interior das células; existência de membranas celulares e espaços intracelulares intactos, que mantenham os lipídeos de estrutura e evitem a saída dos constituintes; e a presença de água em quantidade suficiente no interior da camada córnea. Portanto, o grau de hidratação da pele decorre do equilíbrio entre a água fornecida e as perdas por evaporação na atmosfera.

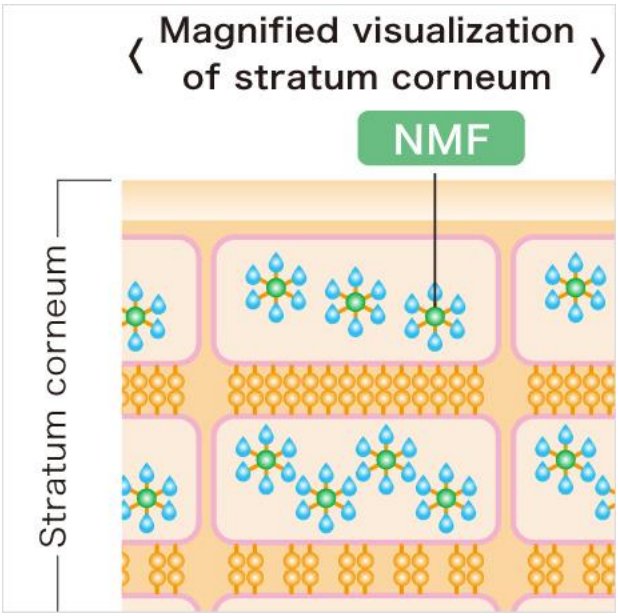
A água na epiderme tem duas origens: endógena – onde a água é encaminhada desde a derme até a superfície cutânea através da difusão molecular, dando origem à perspiração insensível e através da sudação; e exógena – onde a água é fornecida por contato com o meio ambiente, quando este está saturado de umidade ou por aplicação de preparações cosméticas. A camada córnea é a principal responsável por manter a quantidade de água em todos os níveis da pele. Se ela estiver funcionando de forma inadequada, a perda de água pode ser grande, levando a desidratação cutânea (WANCZINSKI, 2007). A desidratação é resultado do conteúdo de água do estrato córneo, que leva à descamação anormal dos corneócitos. Para a pele parecer e estar normal, o conteúdo de água dessa camada deve ser acima de 10%. A água é perdida através da evaporação do ambiente sob condições de baixa umidade e deve ser substituída por água para a camada epidérmica inferior e derme. O estrato córneo deve ter capacidade de manter essa umidade, ou a pele se apresentará áspera, escamosa e seca (WANCZINSKI, 2007).

Segundo Barata (1995), a desidratação da pele pode ser favorecida por vários fatores: vento, mudança de temperatura e ar seco favorecem a evaporação da água à superfície da pele, diminuindo o grau de hidratação. Substâncias químicas como detergentes tensoativos e os solventes orgânicos eliminam os lipídios cutâneos e em seguida são arrastados os fatores hidrossolúveis, suprimindo toda a possibilidade de fixação ou retenção de água. No decorrer da senescência cutânea, o teor de água na pele vai diminuindo, assim como a concentração em GAG-glicosaminoglicanas e dos eletrólitos do tecido dérmico, o que dá origem ao aumento da velocidade de desidratação da camada córnea.

A hidratação por via tópica contém um grande índice de água, mas é indispensável ter uma formulação rica em ativos capazes de melhorar a proporção hídrica da pele. De acordo com o mesmo autor, existem três tipos de hidratação, com finalidades diferentes, mas com o intuito de melhorar essa proporção de água da pele através da emoliência, que evita ou atenua o ressecamento da pele, por umectação, que absorve a água e mantém a pele irrigada e por hidratação ativa, que promove a reposição de água de maneira ativa (AMARAL, SOUZA, 2019).

Segundo Fowler (2012), os estudos que relatam a descoberta do NMF na epiderme referem-se a “compostos hidrossolúveis” ou componentes cuja remoção diminui a capacidade de retenção de água, indicando que, embora sua composição e origem exatas fossem desconhecidos, era evidente que a água no estrato córneo estava envolvida. O papel do NMF é manter a hidratação adequada. A hidratação adequada do estrato córneo serve três funções principais: (1) mantem a plasticidade da pele, protegendo de danos; (2) permite que enzimas hidrolíticas funcionar no processo de descamação; e (3) contribui para a função de barreira do estrato córneo ideal. O NMF (figura 5) é composto principalmente por aminoácidos livres, e vários derivados desses aminoácidos, como PCA, ácido urocânico (um absorvente natural de luz ultravioleta), e sais inorgânicos, açucares, bem como ácido lático e ureia.

Figura 5. Imagem ilustrativa do NMF



Fonte: (SHISEIDO, 2010)

4.5 Sensibilidade a Cosméticos

Apesar de não desejável, há relatos na literatura de reações adversas a cosméticos, pois, geralmente, permanecem em contato próximo com a pele por longos períodos, favorecendo a sensibilização às inúmeras substâncias químicas que contém (LAGUNA *et al.,* 2008). Chorilli *et al.* (2006) divide as reações adversas a cosméticos em: reações irritativas: imediatas (ex: hidróxido de sódio) ou acumulativa (ex: tensoativos); reações alérgicas ou sensibilizantes: dermatites (ex: por princípios ativos, veículos, conservantes) ou granuloma alérgico (ex: zircônio); dermatites por fotossensibilização: fototoxia ou fotoalergia; reações sistêmicas: por inalação (ex: fragrâncias) ou por absorção percutânea (ex: persulfato de amônio); reações físicas e outras: por oclusão (ex: foliculite por óleos); ação carcinogênica.

A primeira manifestação de uma reação adversa a um produto cosmético é a dermatite de contato, que é uma inflamação causada pelo contato com determinada substância que provoca uma lesão que permanece em uma área especifica com limites bem definidos. Essas substâncias podem causar dermatites irritativas e alérgicas (CANHEDO, REIS, 2016). A dermatite de contato irritativa pode ser devida a alguns componentes químicos da formulação do produto em uso com uma ação irritante e trata-se de uma reação cutânea inflamatória localizada. Os pacientes

acometidos podem apresentar eritema, descamação, vesiculação e edema. A dermatite de contato alérgica ela se envolve totalmente o estímulo do sistema imunológico, e pode ser classificada como uma reação de hipersensibilidade do tipo IV (tardias) (CANHEDO, REIS, 2016).

Os sensibilizantes nos produtos tópicos incluem não somente os princípios ativos, mas também outros constituintes do veículo, como estabilizantes, antioxidantes, conservantes, corantes e perfumes. Por definição, o veículo é o ingrediente adicionado ao produto com o objetivo de carrear outras substâncias, promovendo uma consistência própria através de sua ação como dispersante. Muitos dos veículos atuais são formulações complexas, compostos não infrequentemente por 10 ou mais substâncias. No meio dermatológico, os conservantes e as fragrâncias estão entre os sensibilizantes mais frequentes (ROCHA, 2014).

4.6 Potenciais sensibilizantes ou alérgenos

4.6.1 Os Conservantes

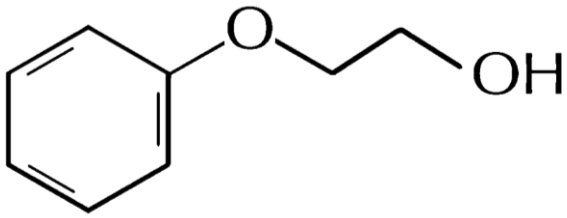
Segundo a RDC n° 29 de 1 de junho de 2012 da ANVISA, conservantes são substâncias adicionadas aos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes com a finalidade de preservá-los de ações microbianas durante e após a sua fabricação, como também a proteção do consumidor contra a contaminação inadvertida durante seu uso. Nesta também é possível encontrar uma lista com as substâncias de ação conservante, permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

4.6.1.1 Fenoxietanol

O fenoxietanol, phenoxyethanol como descrito na INCI (CAS n° 122-99-6), é um éter e álcool aromático, também podendo ser encontrado nos rótulos como 2-phenoxyethanol, ethylene glycol monophenyl ether, phenoxytol, 1-hydroxy-22-phenoxyethane e (2-hydroxyethoxy) benzene (DRÉNO; ZUBERBIER; GELMETTI; GONTIJO; MARINOVICH, 2019). É utilizado como conservante em cosméticos e produtos de higiene pessoal. É um bom bactericida geral (mais ativo contra bactérias

Gram negativas), mas um fungicida fraco e geralmente é usado em combinação com outros conservantes (CORRÊA, 2018).

Figura 6. Estrutura química do fenoxietanol



Fonte: The Derm Review (2021)

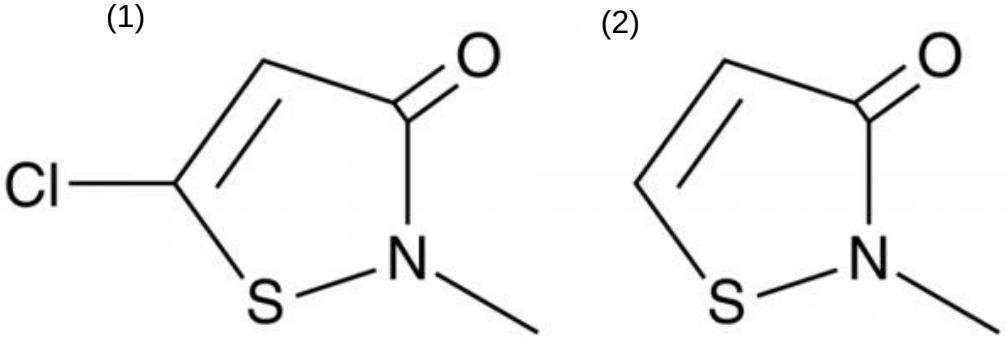
Alguns éteres glicólicos demonstraram ter efeitos tóxicos na reprodução e chegaram a ser proibidos na Europa [regulamento europeu n° 1272/2008]. Na fase de teste de segurança desse ingrediente, uma alta concentração foi usada (entre 50 e 100%), porém teve estudos que fenoxietanol pode provocar alergia ou irritação em concentrações baixas. Portanto, a aqueles que possuem pele sensível, o melhor é evitar o uso de produtos que contenham essa substância em sua fórmula (DRÉNO; ZUBERBIER; GELMETTI; GONTIJO; MARINOVICH, 2019). Segundo as avaliações do Painel de Especialista do CIR (Cosmetic Ingredient Review), o fenoxietanol é seguro nas práticas atuais de uso e concentração máxima de 1%.

4.6.1.2 Isotiazolinonas

A metilisotiazolinona (MIT), é um conservante utilizado em produtos cosméticos, domésticos e industriais. É usado no mercado em uma combinação de 1:3 com metilcloroisotiazolinona (CMIT) (CORRÊA, 2018). Essa combinação é descrita na INCI como methylchoroisothiazolinone/methylisothiazolinone (CAS n° 26172-55-4 / 2682-20-4).

Figura 7. Estrutura química de Metilcloroisotiazolinona (1) e Metilisotiazolinona (2)

(1) (2)



Fonte: (BIOMOL, 2022)

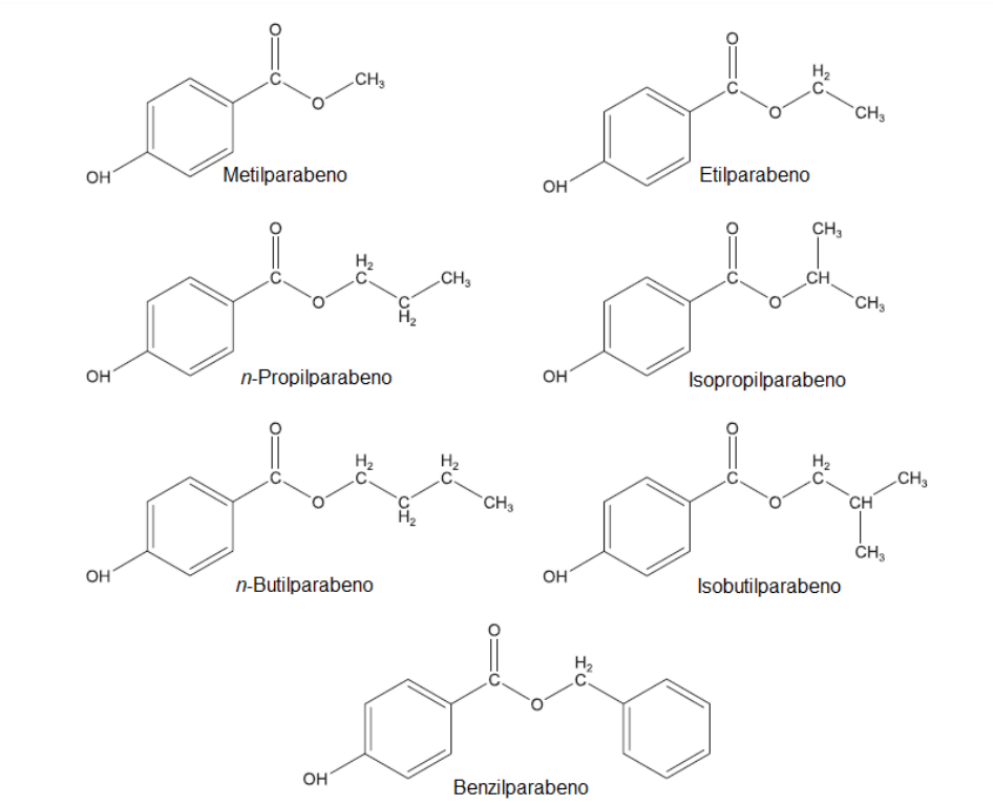
Os conservantes metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona, de acordo com o FDA nos Estados Unidos, são considerados alérgenos. Em altas concentrações, fora do uso em produtos de cuidado com a pele, a metilcloroisotiazolinona pode causar queimaduras. Ainda de acordo com a Food and Drug Administration dos Estados Unidos, a metilcloroisotiazolinona é um alérgeno químico padronizado e a taxa atual de alergia de contato ou a probabilidade de se ter uma reação alérgia é de cerca de 8%.

No Brasil, o uso é permitido em 15ppm para produtos cosméticos, sendo que em vários países da Europa e nos EUA a concentração permitida é de 7,5ppm para produtos sem enxágue e 15ppm para produtos com enxágue. Entre 2009 e 2012, no ambulatório de Dermatite de Contato do anexo de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), relatou-se incidência de 11% de alergia ao MCIT/MIT (ROCHA, 2014).

4.6.1.3 Parabenos

Parabenos são ésteres do ácido p-hidroxibenzoico que possuem um grupo carboxil ligado diretamente a um anel benzeno e variam sua cadeia lateral com diferentes radicais alquil (FERREIRA, 2019). Incluem os derivados metil, etil, propril, isopropil, butil, isobutil, heptil e benzilparabenos.

Figura 8. Estrutura química de sete ésteres alquílicos do ácido p-hidroxibenzóico



Fonte: (CORRÊA, 2018)

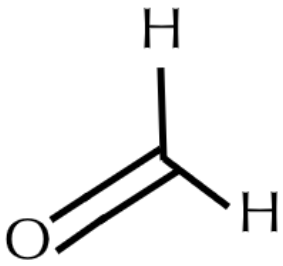
Os parabenos são uma das substâncias relatadas como causadora de alergias e dermatites de contato presente nos mais variados cosméticos. Devido a sua solubilidade relativa em água, é uma das mais frequentemente usadas em cosméticos, pode apresentar um efeito cumulativo pela exposição contínua da derme. Apesar de sua classificação como um composto seguro pelo FDA e pela regulação da União Europeia, a confiabilidade dos parabenos vem passando por contestações (QUERINO; SILVA, 2018).

Quando os parabenos são metabolizados, estes se convertem parte em ácido p-hidroxibenzóico, onde sua estrutura está relacionada ao ácido acetilsalicílico. Essa substância pode causar reações de hipersensibilidade e em muitos casos envolvem reações de contato em formulações cosméticas em que haja a combinação de metilparabeno com proprilparabeno. Além disso, esse composto está relacionado a efeitos estrogênicos e desregulação endócrina (QUERINO; SILVA, 2018).

4.6.1.4 Formaldeído e seus liberadores

O formaldeído é um conservante bactericida e fungicida, e um alérgeno comum, provavelmente pelo fato de sua estrutura química ser pequena e permitir sua penetração no estrato córneo. Pode ser causa de DCA, ser irritante para a pele e mucosas, pode causar urticária de contato e é potencialmente carcinogênico para as vias respiratórias (ROCHA, 2014).

Figura 9. Estrutura química do formaldeído



Fonte: The Derm Review, 2021

Por conta desses efeitos negativos e seu potencial efeito carcinogênico, seu uso foi substituído por outros compostos, os libertadores de formaldeído (tabela 2). No entanto, o formaldeído ainda pode ser encontrado em alguns xampus, produtos de cabelo e endurecedores de unhas (MONTEIRO, 2017).

Tabela 2. Libertadores de formaldeído

Bronopol
Bronidox
Benzylhemiformal
Diazolinidy urea

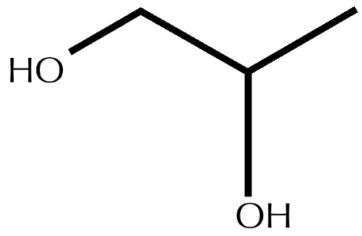
Dimethyloldimethyl hydantoin (DMDM hydantoin)
Imidazolidinyl urea
Quartemium 15
Sodium hydroxymethylglycinate (SHMG)

Fonte: Adaptado de (MONTEIRO, 2017)

4.6.2 O Propilenoglicol

O propilenoglicol é um umectante e é amplamente utilizado na indústria cosmética para aumentar a capacidade de retenção de umidade dos produtos. É um líquido incolor e viscoso, quase inodoro e tem apresenta um sabor levemente adocicado. Este álcool sintético tem capacidade de absorver a água e trazê-la para a camada mais externa da pele, melhorando assim a aparência, restaurando a flexibilidade e reduzindo a descamação (SPECIALCHEM, 2022).

Figura 10. Estrutura química do propilenoglicol



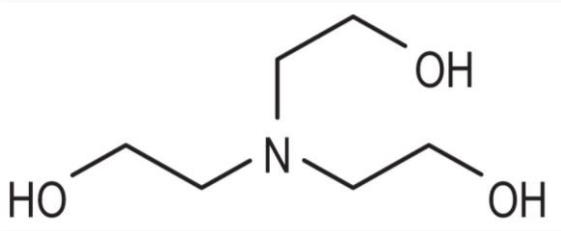
Fonte: The Derm Review (2022)

Embora muito adequado a todos estes usos, e considerado seguro como um ingrediente cosmético, é uma substância que tem o potencial de causar reações irritativas e alérgicas. O grau de hidratação da pele parece afetar a resposta irritativa ao propilenoglicol, dado que estas reações são mais frequentes no inverno, também a pessoas que tenham a pele sensível e histórico de alergias (ROCHA, 2014).

4.6.3 Trietanolamina

Trietanolamina (TEA), é um ingrediente que funciona como surfactante ou ajustador de pH em produtos cosméticos. Esse ingrediente é seguro em formulações cosméticas projetadas para uso descontínuo e breve seguido de lavagem completa da superfície da pele. Em produtos destinados a contato prolongado com a pele, a concentração não deve exceder 5%. O TEA também não deve ser utilizado em produtos que contenham agente N-nitrosantes, como nitratos (FIUME *et al.*, 2013)

Figura 11. Estrutura química da trietanolamina



Fonte: (FIUME *et al.*, 2013)

Há algumas evidências de que em altas concentrações, superiores a 5%, a TEA pode causar algumas irritações na pele. Embora seja uma reação rara, os tipos de pele sensíveis devem estar cientes do potencial de irritação (THE DERM REVIEW, 2021).

4.6.4 As Fragrâncias

Segundo o FDA, as fragrâncias são qualquer substância natural ou sintética usada somente para odor a um produto cosmético. Segundo Rocha (2014) na prática clínica da condução dos casos alérgicos, as fragrâncias são definidas como qualquer substância natural ou sintética usada para dar odor a um tópico, podendo atuar como conservante, emoliente, fixador ou desinfetante.

As fragrâncias são a causa mais frequente de alergia a cosméticos, com cerca de 30 a 45% dos casos, seguidos pelos conservantes (ROCHA, 2014). Além da DCA, as fragrâncias podem causar DCI, urticária de contato, eczemas por fotosensibilização e hipercromia (ROCHA, 2014). Desde 2005, os regulamentos europeus atuais exigem que 26 fragrâncias conhecidas como alérgenos de contato sejam divulgados no rótulo

de produtos cosméticos e domésticos se suas concentrações excederem 10ppm em produtos sem enxágue e 100ppm em produtos com enxágue (MUNOZ; SALAZAR; GALVÁN, 2013). Hidroxicitronelal e geraniol são as fragrâncias mais amplamente encontradas em perfumes, enquanto linalol, limoneno e citronelol são os mais amplamente encontrados em produtos de higiene e hidratantes diários (MUNOZ; SALAZAR; GALVÁN, 2013).

No Brasil, a RDC n° 16, de 25 de abril de 2011, que aprova o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre “lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas” e dá outras providências, especificamente sobre o item dos produtos potencialmente alergênicos diz o seguinte: *"Algumas substâncias foram identificadas como causa importante de reações alérgicas de contato entre os consumidores sensíveis a fragrâncias e aromas. Dessa forma, a presença dessas substâncias na formulação deve ser indicada na descrição dos ingredientes na rotulagem do produto (na lista dos ingredientes ou composição) de modo a facilitar a identificação destas substâncias pelos consumidores que não as toleram. Portanto, as substâncias abaixo listadas devem ser indicadas na rotulagem do produto pela nomenclatura INCI quando sua concentração exceder: 0,001 % nos produtos sem enxágue e 0,01 % em produtos com enxágue".* A exigência é que as empresas devem abrir a carte de fragrância (parfum) informado os teores individualizados desses componentes, para demostrar a conformidade com a RDC 16/2011 (tabela 3).

Tabela 3. Lista de ingredientes de fragrância pela ANVISA

Substância	**INCI**
2-(4-tert-Butylbenzyl)propionaldehyde (CAS 80-54-6)	*Butylphenyl methylpropional*
3-Methyl-4-(2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-one (CAS No 127-51-5)	*Alpha-Isomethyl ionone*
Amyl cinnamal (CAS 122-40-7)	*Amyl cinnamal*
Amylcinnamyl alcohol (CAS 101-85-9)	*Amylcinnamyl alcohol*
Anisyl alcohol (CAS 105-13-5)	*Anise alcohol*
Benzyl alcohol (CAS 100-51-6)	*Benzyl alcohol*
Benzyl benzoate (CAS 120-51-4)	*Benzyl benzoate*
Benzyl cinnamate (CAS 103-41-3)	*Benzyl cinnamate*
Benzyl salicylate (CAS 118-58-1)	*Benzyl salicylate*
Cinnamal (CAS 104-55-2)	*Cinnamal*
Cinnamyl alcohol (CAS 104-54-1)	*Cinnamyl alcohol*
Citral (CAS 5392-40-5)	*Citral*
Citronellol (CAS 106-22-9)	*Citronellol*
Coumarin (CAS 91-64-5)	*Coumarin*

d-Limonene (CAS 5989-27-5)	*d-Limonene*
Eugenol (CAS 97-53-0)	*Eugenol*
Farnesol (CAS 4602-84-0)	*Farnesol*
Geraniol (CAS 106-24-1)	*Geraniol*
Hexyl cinnamaldehyde (CAS 101-86-0)	*Hexyl cinnamal*
Hydroxy-citronellal (CAS 107-75-5)	*Hydroxycitronellal*
Hydroxymethylpentylcyclohexenecarboxaldehyde (CAS 31906- 04-4)	*Hydroxyisohexyl 3-cyclohexenecarboxaldehyde*
Isoeugenol (CAS 97-54-1)	*Isoeugenol*
Linalool (CAS 78-70-6)	*Linalool*
Methyl heptin carbonate (CAS 111-12-6)	*Methyl 2-octynoate*
Oak moss extract (CAS 90028-68-5)	*Evernia prunastri extract*
Tree moss extract (CAS 90028-67-4)	*Evernia furfuracea extract35*

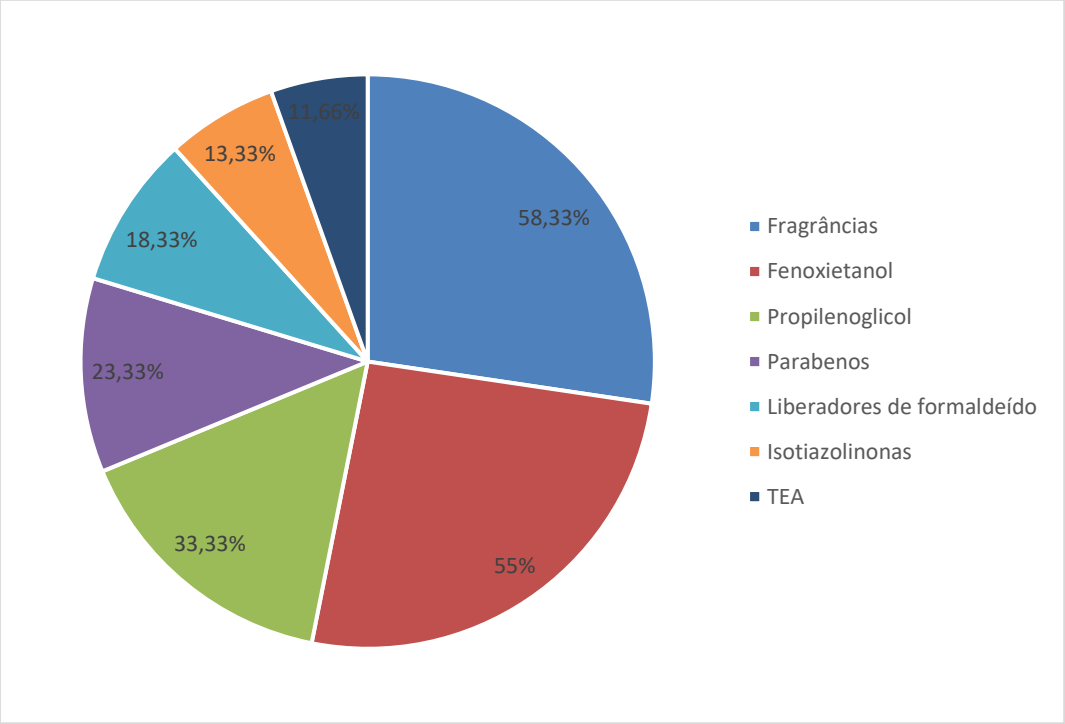
Fonte: Adaptado de RDC n°16/2011

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas as formulações de 60 hidratantes faciais, de 54 marcas diferentes. Esses produtos foram divididos em 3 faixas de preço, sendo a faixa 1 de R$4,00 a R$20,00; a faixa 2 de R$20,01 a R$50,00; e a faixa 3 de R$50,01 a R$100,00. Foi incluído neste trabalho produtos que prometem hidratação da pele e excluídos produtos que contenham FPS, antienvelhecimento e clareadores. As formas farmacêuticas encontradas desses hidratantes e analisadas foram cremes, loções, gel-creme e sérum. Do total pesquisado (n=60), 90% dos produtos (n= 54) apresentaram algum dos alérgenos pesquisados e descritos no desenvolvimento deste trabalho.

O alérgeno mais frequente encontrado foram as fragrâncias (n= 35; 58,3%). O conservante mais frequente foi o fenoxietanol (n= 33; 55%), seguido pelo propilenoglicol (n= 20; 33,3%) e pelos parabenos (n= 14; 23,3%). Os menos frequentes encontrados foram os liberadores de formaldeído (n= 11; 18,3%), as isotiazolinonas (n= 8; 13,3%) e, por fim, o TEA (n= 7; 11,6%), descritos no Gráfico 1.

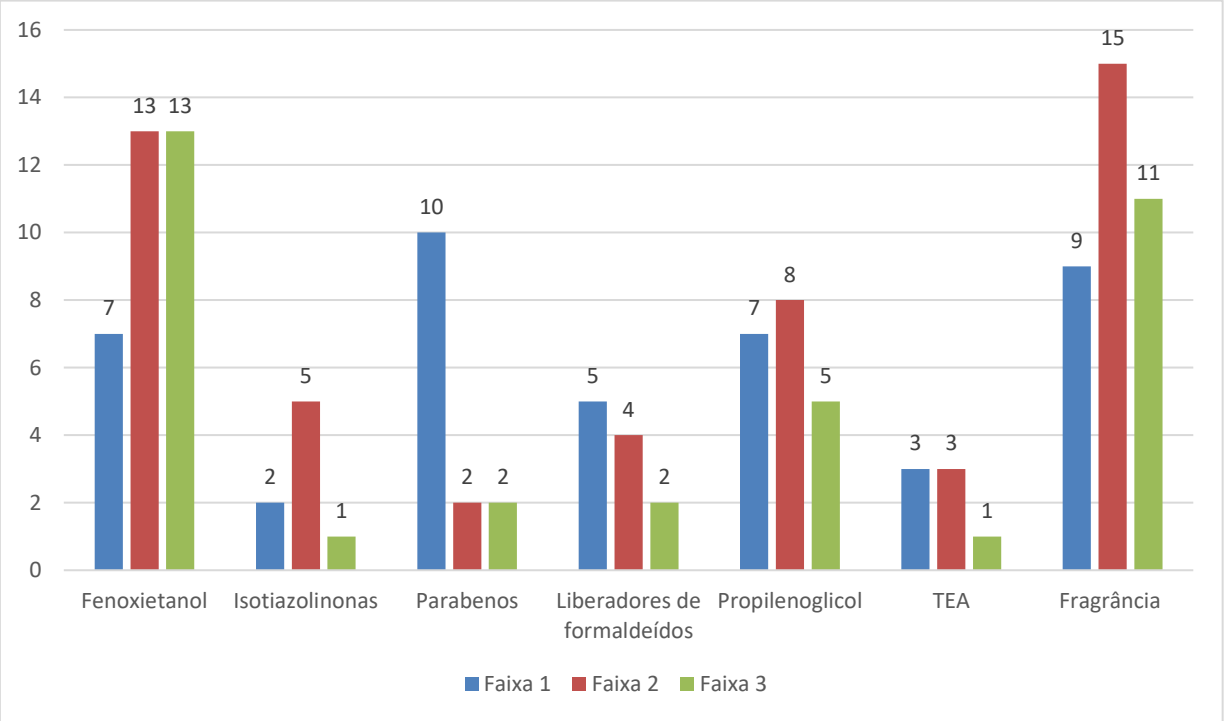
Gráfico 1. Relação, em porcentagem (%), dos alérgenos e sensibilizantes mais frequentes



Fonte: Elaboração própria

No gráfico 2 há uma comparação dos alérgenos e sensibilizantes encontrados, com a faixa de preço estabelecida. Analisando esses dados, vê-se que na faixa 1, o alérgeno mais encontrado foram os parabenos; na faixa 2 o mais frequente são as fragrâncias; e na faixa 3 o mais encontrado foi o fenoxietanol.

Gráfico 2. Comparação das faixas de preço



Fonte: Elaboração própria

O objetivo desse trabalho é, além de identificar quais os alérgenos e sensibilizantes mais frequentemente encontrados no mercado cosmético brasileiro e o potencial, é fazer uma relação entre o valor final para o consumidor e se este pode influenciar na formulação desses produtos. Ou seja, se produtos mais baratos para a população geral podem conter mais ingredientes alérgenos do que produtos que tendem ter um valor mais elevado. Os 60 produtos avaliados foram separados por faixa de preço, sendo faixa 1 (média de preço de R$11,81); faixa 2 (média de preço de R$35,09); e faixa 3 (média de preço de R$69,67).

Avaliando cada faixa, verifica-se que os produtos da faixa 1 contêm a maior quantidade de parabenos, que segundo Querino e Silva (2018) a explicação pelos parabenos serem um dos conservantes mais utilizados é por possuir um amplo espectro de atividade, não interagirem com outras substâncias da fórmula, por serem

de fácil sintetização e, principalmente, pelo baixo custo para os fabricantes, influenciando no custo final do produto, sendo este mais barato para os consumidores. Outro ponto de alerta ao uso de parabenos é que eles podem causar além de irritação cutânea ou DCA, estão associados a desregulação endócrina e estrógeno, quando usados de maneira contínua e houver acúmulo desta substância. Zirwas e Stechschulte (2008), realizaram um estudo com 276 hidratantes, onde o alérgeno mais comum encontrado foram as fragrâncias, em 187 produtos (68%), seguido dos parabenos, encontrados em 170 produtos (62%). Garner, Siol e Eilks (2014) levantou dados de estudos em que o potencial alergênico dos parabenos varia de 0 a 4,2%, e que dizem que é uma substância que em condições cutâneas normais, são mais difíceis de causar uma reação. Cordeiro (2020) relata um estudo publicado em 2005 que aponta que o uso dos parabenos em produtos cosméticos pode causar alergias cutâneas. Em contrapartida, a autora também relata um estudo publicado em 2015, realizado em 69.487 indivíduos com suspeita de DCA, porém apenas 1% desses indivíduos apresentaram reações positivas aos parabenos. Cordeiro (2020) também explica o motivo da atenção que os parabenos vêm recebendo dos consumidores, pois em 2004 Harvey publicou um estudo correlacionando o desenvolvimento de câncer de mama com os parabenos, e a partir daí essa substância se tornou questionável. Porém, a *American Cancer Society (ACS)* se posicionou a respeito desse estudo, dizendo que os pesquisadores procuraram apenas a presença de parabenos em amostras de câncer de mama, ou seja, o estudo não mostrou que os parabenos causaram ou contribuíram para o desenvolvimento da doença e sim que eles foram utilizados pela população estudada.

Na faixa 2 e 3 avalia-se o aumento do uso do fenoxietanol e a queda da presença de parabenos, já que este vem sendo uma alternativa ao uso de parabenos. Porém é considerado um biocida fraco e é comumente utilizado em combinação com outros conservantes. Apesar de ser liberado para uso no Brasil e ser considerado seguro pelo Painel de Especialista da CIR, o seu potencial irritante se deve ao nível de fenol livre, que não deve ultrapassar de 0,1%. Segundo Bordel-Gómez e Miranda-Romero (2008), fenoxietanol também pode ser encontrado como Euxyl K-400, que possui 2 componentes ativos, o metildibromo glutaronitrila (MDGN) e 2-fenoxietanol, na produção de 1 para 4. Neste estudo, realizado em 1092 pacientes com suspeita de dermatite de contato, apenas 15 pacientes (1,37%) tiveram reação positiva ao Euxyl

K-400. Bordel-Gómez e Miranda-Romero (2008), concluiu que o fenoxietanol raramente é o responsável pela sensibilização, sendo o MDGN a principal fonte de sensibilização causada pele conservante. Dréno *et al.* (2019) analisou os dados do Contact Allergen Magagement Program, nos EUA, um total de 4737 cosméticos comuns comercializados no país, o fenoxietanol foi encontrado em 23,9% (n= 1132) dos produtos, o autor também cita um estudo realizado na Espanha, que relatou que 43,09% dos cosméticos vendidos em farmácias, 23,29% vendidos em supermercados e 14,1% em lojas de ervas do país, continham fenoxietanol. O estudo de Dréno *et al.* (2019) cita que a frequência de sensibilização atribuídas ao fenoxietanol é muito baixa, entre 0,1 e 0,24%. Outro dado citado pelo autor, foi um grande estudo de vigilância realizado entre 1996 e 2009 na Alemanha, Suíça e Áustria, onde a frequência de sensibilização ao fenoxietanol, testada na concentração de 1% de teste de contato, em 6.932 indivíduos foi de 0,24%. Portanto, concluiu-se que, embora o fenoxietanol esteja presente em uma grande variedade de produtos cosméticos, as reações alérgicas são raras.

As fragrâncias representam 58,33% (35 produtos) dos 60 produtos analisados neste trabalho. Desses 35 produtos com fragrância, 18 apresentam o linalool, ou seja, 51,42%. De acordo com Silva (2012), apesar de serem considerados seguros e aceitáveis com concentração limite, esse insumo pode sofrer reações de degradação, como auto-oxidação em contato com ar, luz e calor ou ainda através do metabolismo cutâneo, formando produtos que podem alterar o odor e/ou causar alergia de contato. Exemplo disso, e um ingrediente bastante encontrado nos produtos que contêm fragrância na sua formulação, é o linalool, que é facilmente oxidado na presença de luz e oxigênio, levando a formação de hidroperóxidos alergênicos. Hafner, Rodrigues e Lazzarini (2020), que analisou 1405 prontuários, entre os quais 403 (28,7%) tinham suspeita de DCA por cosméticos e 232 (16,5%) tiveram esse diagnóstico confirmado, representaram neste estudo 16,4% dos testes positivos, que os autores comparam com a literatura apresentada por eles, que tais substâncias são responsáveis por até 40% dos casos de alergia a cosméticos. Laguna *et. al.* (2008), revisou o caso de 202 pacientes diagnosticados com DCA devido a cosméticos, onde as fragrâncias foram responsáveis por 7,8% de positividade no teste de contato.

O propilenoglicol, substância encontrada em 33,33% dos hidratantes faciais analisados, ou seja, 20 dos 60 produtos estudados, mais encontrado na faixa 2,

seguido da faixa 1 e faixa 3. É uma substância mais utilizada como um solvente na indústria, porém também pode ser usada como um conservante, e quando é utilizado em uma preparação é provável que a necessidade de colocar mais conservantes seja menor. É uma substância mais difícil de causar uma alergia ou irritação, e quando há incidência, geralmente é uma reação mais leve e provocada em pessoas que tem a pele sensibilizada. Não foram encontrados muitos estudos citando o propilenoglicol, somente Hafner, Rodrigues e Lazzarini (2020), que encontraram positividade nos testes de contato em 1,3% dos pacientes, comparando com a literatura citada pelos autores, em que a frequência varia entre 0,8% e 3,5% dos casos.

Presentes em 18,33% dos produtos analisados nesse trabalho, os liberadores de formaldeídos são moléculas que, em presença de água, liberam formaldeído, variando a quantidade de pendendo do tipo de conservante utilizado, sua concentração e a quantidade de água presente no produto. De acordo com Munoz, Salazar e Galván (2013), os agentes mais utilizados em cosméticos, em ordem cresente de liberação de formaldeído, são: bronopol < imidazolidinil ureia < DMDM hidantoína < diazolidinil ureia < quaternium 15. Dos 11 produtos que constam ter liberadores de formaldeídos, 11 contém DMDM hidantoína e 1 deles, possui também imidazolidinil ureia. Latorre, Silvestre e Monteagudo (2010) descreve a dermatite alérgica de contato como uma causa comum, por estar presente não apenas em cosméticos, mas em diversos produtos que fazem parte do dia a dia, como produtos de limpeza. Os autores comparam a frequência de sensibilização a esse alérgeno nos Estados Unidos, em aproximadamente 8 a 9%, com a Europa, onde estudos reportam frequência de 2 a 3%. Os autores também procuram entender se os liberadores de formaldeído poderiam ter capacidade independente de sensibilização, formando um antígeno hapteno-proteína, e descobriram que muitas espécies reativas além de formaldeído foram capazes de formas esses antígenos nos liberadores analisados (DMDM hidantoina, metenamina [hexamina] e bronopol). Malinauskiene *et al.* (2015) relata que indivíduos alérgicos não podem usar com segurança até produtos com baixas quantidades (10 a 40 ppm) de formaldeído se possuem diagnóstico confirmado de dermatite de contato irritante, pois seu quadro deteriora.

Os conservantes metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona são encontrados em 8 produtos do total de 60, ou seja, 13,33% de frequência. Dessa porcentagem total de incidência 62,5% da frequência está na faixa 2, seguido da faixa 1, com 25% de

incidência e da faixa 3, com 12,5% de incidência. De acordo com Corrêa (2018) a combinação MIT/CMIT é considerada alergênico de contato de alto potencial e são causas comuns de alergia de contato e dermatite induzida por conservantes. Corrêa (2018), também relata um estudo, onde 119 pacientes participaram para determinar quais eram os componentes presentes em cosméticos responsáveis por dermatite de contato, e foi observado que o mais importante alérgeno cosmético foi o sistema conservante composto por MIT/CMIT, que provocou reação em 33 pacientes, ou seja, em 27,73% dos indivíduos. Malinauskiene *et al.* (2015) descreve um estudo realizado na Dinamarca, onde a prevalência de alergia de contato ao MIT/CMIT aumentou entre os anos de 2010 e 2012, de 2,0% a 3,7% para MIT. Em 5881 pacientes com dermatite testados, a taxa de alergia de contato a MI chega a 6,5%. Acredita-se que o motivo que levou a esse aumento é o uso isolado de MI, que a legislação permite o uso de concentrações maiores do que anteriormente. Hafner, Rodrigues e Lazzarini (2020), que de 232 suspeitas de DCA, obtiveram um resultado de 20,7% de testes positivos. Os autores também citam um aumento da sensibilização ao MIT/CMIT nos Estados Unidos e na Europa, que demonstraram aumento de sensibilização de 3,35% para 11,14% entre 2006 e 2012. No estudo realizado por Laguna *et. al.* (2008), MIT/CMIT foram os responsáveis por 19% de todos os resultados positivos nos testes de contato, sendo o alérgeno mais comum.

A sustância que apresenta a menor frequência dos produtos analisados nesse estudo é de TEA (trietanolamina), com 11,66% de frequência. As faixas 1 e 2 estão empatadas com 3 produtos, e 1 produto na faixa 3. A incidência de irritações é mais presente quando há altas concentrações dessa substância (superior a 5%). Porém, embora não seja tão comum em todos os tipos de pele, pessoas com pele mais sensíveis devem ficar atentas como nesses casos tem potencial de irritação maior ou podem contribuir para a sensibilidade. Em testes de contato realizados pela CIR (2011), com 64 indivíduos, as formulações contendo 0,83 a 4,2% de TEA não foi sensibilizante. O estudo feito por Hafner, Rodrigues e Lazzarini (2020), onde também foram realizados testes de contato, positivo em 2,1% dos casos. Os autores comparam seus resultados com outro estudo, de Silva *et. al.* (2012), onde neste foram mostrados resultados de 9,52% de positividade.

Grande parte dos conservantes tem baixo peso molecular, podendo causar reações de intolerância durante o uso de cosméticos. Em geral, a indústria cosmética

tem uma grande preocupação em encontrar substâncias eficazes e não tóxicas (HALLA *et al.*, 2018). No entanto, tem vezes que os fabricantes não respeitam as concentrações permitidas de conservantes. Exemplos destas situações incluem a recuperação de 24 produtos cosméticos que continham metilisotiazolinona (0,025-0,36%), metildibromo glutaronitrila, triclosan (0,4%), e cloreto de benzalcônio (1%), em concentrações acima dos limites autorizados (Regulamento Europeu 1223/2009). Em outra situação, 15 produtos cosméticos foram recolhidos devido a presença de metildibromo glutaronitrila, um conservante proibido em cosméticos. Outro produto continha cloreto de benzalcônio em uma concentração 10 vezes maior do que o máximo permitido. Além disso 32 produtos cosméticos foram recolhidos porque continham formaldeído (0,3-25%) em concentrações acima dos limites estabelecidos (HALLA *et al.*, 2018). O custo dos ingredientes cosméticos é um fator muito importante na sua comercialização. Como resultado, a indústria ainda usa ingredientes mais baratos. O custo dos cosméticos é influenciado por vários fatores, incluindo o custo da matéria-prima utilizada, os custos de produção, entrega e comercialização dos produtos (HALLA *et al.*, 2018).

Na faixa 1 foram mencionadas nas formulações de 20 hidratantes faciais, 43 vezes algum dos componentes estudados neste trabalho; na faixa 2 foram mencionadas nas formulações de 20 produtos diferentes, 50 vezes algum dos componentes estudados; e na faixa 3 foram mencionadas nas formulações de 20 hidratantes diferentes, 35 vezes algum dos componentes estudados. Com este resultado, avalia-se os produtos da faixa 1 e 2 aqueles de fácil acesso a população, que além de preços mais acessíveis, são mais divulgados nas mídias sociais por influenciadores de produtos de beleza, facilmente encontrado no mercado digital e em comércios físicos de cosméticos. No entanto, os produtos da faixa 3 são aqueles voltados a algum tratamento e tendem ser indicados por um profissional capacitado, muitas vezes um dermatologista, já para que seja evitado uma possível reação alérgica ou para o tratamento de alguma patologia, tem o valor elevado, e pode ser encontrado mais especificamente em farmácias.

6 CONCLUSÃO

A irritação cutânea e a dermatite de contato são reações comuns e crescentes. É importante estar atento aos produtos utilizados e se familiarizar com eles. Fragrâncias e conservantes são os mais frequentes alérgenos e sensibilizantes na indústria cosmética, no entanto, todos os ingredientes na formulação podem ser considerados um potencial sensibilizador.

Diante da suspeita clínica de DCA por cosméticos, é possível e recomendado a realização de teste de patch, juntamente com testes com os produtos utilizados pelos pacientes. Uma vez identificado o alérgeno responsável, deve-se informar e orientar o paciente sobre quais produtos são seguros ele utilizar e quais evitar.

Porém não está não é uma realidade possível para todos, e muitos pacientes não sabem identificar esses sintomas relacionando com os produtos que ele está utilizando. Essa situação intensifica a necessidade de um profissional da saúde que tenha conhecimento e possa estar auxiliando esse paciente. Portanto nesse cenário entra o farmacêutico, pois é um profissional de fácil acesso e que tem a capacidade de orientar e informar pacientes e consumidores, pode auxiliar na escolha de melhores produtos e orientar quais medidas tomar diante de reações devido ao uso de cosméticos.

O objetivo deste trabalho era avaliar o potencial alergênico dos componentes descritos no desenvolvimento e relacionar os achados das formulações avaliadas com o custo final para o consumidor. Comparando com a literatura as substâncias com maiores incidências de alergias, sensibilização ou irritação são as isotiazolinas, TEA, as fragrâncias e os liberadores de formaldeído. No mercado brasileiro essas substâncias foram mais encontradas em produtos com o custo final mais baixo e em marcas desconhecidas para a maioria da população. A situação se difere em produtos com custo final elevado, sendo essas marcas reconhecidas mundialmente, recomendadas por profissionais, que possuem estudos de eficácia em seus produtos e alta tecnologia, não somente em suas formulações, mas apostam em embalagens, evitando que o produto seja contaminado pelo ambiente, diminuindo a necessidade de altas concentrações de conservantes, por exemplo. Esse trabalho não fez nenhum tipo de avaliação quantitativa para analisar concentração dessas substâncias, então

não se sabe se houve alguma contaminação ou se a concentração desses potenciais alergênicos atende às recomendadas.

REFERÊNCIAS

AMARAL, K. F. V.; SOUZA, R. B. A. **A Importância da Hidratação Cutânea para melhor tratamento das Disfunções Estéticas / The Importance of Skin Hydration for Better Treatment of Aesthetic Dysfunctions**. Id On Line Revista de Psicologia, [S.L.], v. 13, n. 48, p. 763-771, 29 dez. 2019. Lepidus Tecnologia. http://dx.doi.org/10.14295/idonline.v13i48.2284.

ANDRADE, M. C. **BELEZA BRASILEIRA: Um estudo sobre o mercado de cosméticos Brasileiro e seus principais fatores de competitividade**. 2021. 82 f. TCC (Graduação) - Curso de Comércio Exterior, Universidade de Taubaté, Taubaté, 2021.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes**. 2020. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/cosmeticos/conceitos-e-definicoes. Acesso em: 22 ago. 2022.

BABO, M. C. T. **Estudo da composição de cosméticos hidratantes faciais comercializados**. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2021.

BARATA, E. A. F. **A cosmetologia princípios básicos**. São Paulo: Tecnopress, 1995.

BERNARDO, A. F. C. *et al*. **Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade**. Revista Saúde em Foco, Itajubá/MG, v. 11, p. 1221-1233, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n° 29, de 01 de junho de 2012,** aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes" e dá outras providências, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Cosmetovigilância**. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cosmetovigilancia. Acesso em: 17 out. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Lei nº 6.360, 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília, 24 set. 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Decreto nº 79.094, 05 de janeiro de 1977**. Regulamenta a lei n° 6360, de 23 de setembro de 1976, que submete a sistema de vigilância sanitária os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e

correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Brasília, 7 jan. 1977

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC n° 332, de 01 de dezembro de 2005**. As empresas fabricantes e/ou importadoras de Produtos de Higiene Pessoal Cosméticos e Perfumes, instaladas no território nacional deverão implementar um Sistema de Cosmetovigilância, a partir de 31 de dezembro de 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC n° 04 de 30 de janeiro de 2014**. Dispõe sobre os Requisitos Técnicos Para regularização de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e dá outras providências, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC n° 07 de 10 de fevereiro de 2015**. Dispõe sobre os Requisitos Técnicos Para regularização de Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes e dá outras providências, 2015.

BRASIL. Presidência da República. **Decreto n° 8077, de 14 de agosto de 2013.** Regulamenta as condições de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos que trata a Lei nº 6360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências. Brasília, 15 ago. 2013.

BORDEL-GÓMEZ, M.T.; MIRANDA-ROMERO, A. Contact Sensitization to Euxyl K400. **Actas**: Dermo-Sifiliográficas, Valladolid (Espanha), v. 4, n. 201, p. 201-204, 21 abr. 2008.

CANHEDO, L. A. B.; REIS, Y. P. B. **Alergias Causadas por Cosméticos.** Centro Universitário do Sul de Minas, Três Pontos/MG, 2016.

CHORILLI, M. *et al*. **Toxicologia dos Cosméticos**. Latin American Journal Of Pharmacy. Buenos Aires, p. 144-154. ago. 2006.

CORDEIRO, A. C. F. **Dermatite Alérgica De Contato Após o Uso de Cosméticos Contendo Parabenos**: revisão sistemática e meta-análise de braço único. 2020. 96 f. Monografia (Especialização) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2020.

CORRÊA, G. O. P. **AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA CITOTOXICIDADE E POTENCIAL DE IRRITAÇÃO DE CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EM COSMÉTICOS.** 89 f. Monografia (Especialização) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2018.

CORRÊA, M. A. **Cosmetologia**: ciência e técnica. São Paulo: Editora Medfarma, 2012.

Cosmetic Ingredient Review (CIR) Expert Panel, 1990. **Final report of the safety assessment of Phenoxyethanol.** Journal of the American College of Toxicology, vol. 9, is. 2, pp. 259-277.

DRÉNO, B. *et al*. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. **Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 15-24, 7 out. 2019. Wiley. http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15944.

FDA – Food and Drug Administration. **FDA Advisory No.2021-2656**. Disponível em: https://www.fda.gov.ph/fda-advisory-no-2021-2656-public-health-warning-against-the-purchase-and-use-of-unauthorized-cosmetic-product-baby-wipes-containing-banned-ingredient-s/. Acesso em: 17 out. 2022.

FERREIRA, V. D. **TOXICIDADE E USO DE PARABENOS EM COSMÉTICOS**. 2019. 34 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

FIUME, M. M. *et al*. Safety Assessment of Triethanolamine and Triethanolamine-Containing Ingredients as Used in Cosmetics. **International Journal Of Toxicology**, Washington, v. 32, n. 3, p. 59-83, 2013.

FOWLER, J. **Understanding the Role of Natural Moisturizing Factor in Skin Hydration**. Practical Dermatology, p. 36-40, jul. 2012.

HAFNER, M. F. S.; RODRIGUES, A. C.; LAZZARINI, R. Dermatite alérgica de contato a cosméticos: análise retrospectiva de uma populac¸ão submetida aos testes de contato entre 2004 e 2017. **Actas**: Dermo-Sifiliográficas, São Paulo, v. 6, n. 95, p. 696-701, 09 abr. 2020.

HARRIS, M. I. N. C. **Pele**: **estrutura, propriedades e envelhecimento**. 3. ed. São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2009.

KASHIWABARA, T. B. *et al*. **Medicina Ambulatorial IV**: com ênfase em dermatologia. 4. ed. Montes Claros: Dejan Gráfica e Editora, 2016.

LAGUNA, C. *et al*. **Allergic Contact Dermatitis to Cosmetics**. Servicio de Dermatología Hospital General Universitario de Valencia. Valencia, p. 53-60. abr. 2008.

MALINAUSKIENE, L. *et al*. Formaldehyde may be found in cosmetic products even when unlabelled. **Open Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 323-328, 7 jul. 2015. Walter de Gruyter GmbH. http://dx.doi.org/10.1515/med-2015-0047.

MONTEIRO, B. E. S. **Toxicidade dos produtos cosméticos**. 2017. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.

MORAES, A. L. S. *et al*. **COSMETOLOGIA: ORIGEM, EVOLUÇÃO E TENDÊNCIAS**. Ipatinga, 2019. Disponível em: http://co.unicaen.com.br:89/periodicos/index.php/UNICA/article/view/119. Acesso em: 04 set. 2022.

MUNOZ, P. G.; SALAZAR, L. C.; GALVÁN, S. V. Allergic Contact Dermatitis Caused by Cosmetic Products. **Actas**: Dermo-Sifiliográficas, Madri, v. 9, n. 105, p. 822-832, dez. 2013.

QUERINO, E. T. S.; SILVA, R. P. **ANÁLISE DOS RISCOS À SAÚDE, DOS PARABENOS EM COSMÉTICOS.** 2018. 14 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciência e Tecnologia, Universidade Federal Rural do Semiárido, Mossoró, 2018.

ROCHA, V. B. **PREVALÊNCIA DE ALÉRGENOS NOS PRODUTOS DERMATOLÓGICOS BRASILEIROS**. 279 f. Monografia (Especialização) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas À Saúde do Adulto, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, 2014.

SHISEIDO. **Why does skin get rough even with everyday moisture care?.** 2010. Disponível em: https://corp.shiseido.com/en/rd/ifscc/16.html. Acesso em: 21 set. 2022.

SILVA, C. P. **Potencial enzimático da microbiota da pele humana e sua ação sobre insumos de fragrâncias**. 2012. 203 f. Tese (Doutorado) - Curso de Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.

SILVA, E. A.; MOZER, E.; BOSCO, M. R. M. Study of the frequency of allergens in cosmetics components in patients with suspected allergic contact dermatitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Bauru, v. 2, n. 87, p. 263-268, 2012.

SPECIAL CHEM. **PROPYLENE GLYCOL**. Disponível em: https://cosmetics.specialchem.com/inci-ingredients/propylene-glycol. Acesso em: 17 out. 2022.

TREVISAN, C. A. **História dos cosméticos**. Conselho Regional de Química – IV Região, 2011. Disponível em: https://www.crq4.org.br/historiadoscosmeticosquimicaviva. Acesso em 18 set. 2022.

TREVISAN, C. A. **Evolução dos Cosméticos no Brasil**. Conselho Regional de Química – IV Região, 2011. Disponível em: https://www.crq4.org.br/default.php?p=texto.php&c=cosmeticosleiamais1. Acesso em 18 set. 2022.

THE DERM REVIEW. **Phenoxyethanol: Is Phenoxyethanol Safe?** 2021. Disponível em: https://thedermreview.com/phenoxyethanol/. Acesso em: 17 out. 2022.

THE DERM REVIEW. **Propylene Glycol: Should You Be Avoiding Propylene Glycol?** Disponível em: https://thedermreview.com/should-you-be-avoiding-propylene-glycol/. Acesso em: 17 out. 2022.

THE DERM REVIEW. **Triethanolamine – The Importance Of Non-Active Ingredients In Your Skincare**. 2021. Disponível em: https://thedermreview.com/triethanolamine/. Acesso em: 17 out. 2022.

UNIFAL – Universidade Federal de Alfenas. **Pele e Anexos**. Disponível em: https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/. Acesso em: 20 set. 2022.

WANCZINSKI, B. J. *et al*. **Hidratação do tegumento cutâneo**. Revista UNINGÁ, Maringá/PR, n. 12, p. 171-186, jul. 2007.