

CONSERVANTES FARMACOTÉCNICOS UTILIZADOS EM PRODUTOS DERMOCOSMÉTICOS MAGISTRAIS



**Amanda Alves Galo^{1,A}, Camila Yoshie Outa¹, Lidiane Ribeiro dos Santos¹, Raquel Silveira Bertoluci²,
Nathália Silveira Barsotti³**

¹Discente do curso de farmácia da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, Brasil.

²Docente do curso de Farmácia da Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, SP - Brasil

³Docente da Escola de Ciências da Saúde e Bem-Estar - Universidade Anhembi Morumbi - São Paulo, SP - Brasil

RESUMO

Com o histórico da cultura da beleza desde os primórdios, os cosméticos estão sempre presentes na vida do ser humano e, com o passar do tempo, surgiram os famosos dermocosméticos, que se diferenciam por possuírem ativos farmacológicos em sua composição, agindo assim não só na parte estética, mas promovendo saúde e bem-estar ao consumidor. Com todo esse avanço, cada vez mais as empresas desse ramo se especializam e aprimoram seus produtos, buscando oferecer ao consumidor uma formulação estável, segura e eficaz. Para garantir uma maior segurança e estabilidade da formulação a ser preparada, é de suma importância que agentes microbianos não consigam proliferar no produto, e para isso são adicionados agentes conservantes, podendo ser de origem natural ou sintética. O presente trabalho busca, através de revisão bibliográfica, apresentar as principais características desses agentes mais referenciados na literatura pesquisada para formulações dermocosméticas, seus benefícios e possíveis malefícios, colaborando assim, com o discernimento quanto a melhor escolha para uma determinada formulação. Serão abordados os seguintes agentes conservantes: Ácido Benzoico, um dos primeiros aprovados pelo FDA; Ácido Sórbico, podendo ser de origem natural; Fenoxietanol, que pode ser derivado do chá verde ou sintetizado em laboratório; os famosos parabenos, conservantes utilizados em larga escala no mercado; e Triclosan, agente muito utilizado em diversos produtos de cuidados pessoais, como desodorantes.

Palavras-chave: Dermocosméticos; estabilidade; conservantes.

ABSTRACT

With the history of beauty's culture since the early days, cosmetics are always present in the human being's life and, over time, the famous dermocosmetics emerged, which are distinguished by having pharmacological actives in their composition, acting in this way not only in the aesthetic part, but promoting health and well-being to the consumer. With all this progress, more and more companies in this field specialize and improve their products, seeking to offer the consumer a stable, safe and effective formulation. To ensure greater safety and stability of the formulation to be prepared, it is extremely important that microbial agents

^AAutor correspondente: Amanda Alves Galo - E-mail: amandaalvesgalo@gmail.com - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1443-3363>

are not able to proliferate in the product, and for that, preservative agents are added, which may be of natural or synthetic origin. The present work seeks, through a bibliographic review, to present the main characteristics of these agents most referenced in the researched literature for dermocosmetics formulations, their benefits and possible harm, thus collaborating with the discernment as to the best choice for a particular formulation. The following preservative agents will be discussed: Benzoic Acid, one of the first approved by the FDA; Sorbic Acid, which may be of natural origin; Phenoxyethanol, which can be derived from green tea or synthesized in the laboratory; the famous Parabens, preservatives used on a large scale in the market; and Triclosan, an agent widely used in various personal care products, such as deodorants.

Keywords: dermocosmetics; stability; conservatives.

INTRODUÇÃO

A estabilidade de uma formulação é de suma importância na área farmacêutica e por este motivo, um produto farmacoterapêutico deve seguir padrões estabelecidos durante seu prazo de validade. Um dos parâmetros fundamentais para a segurança do paciente visa inibir a proliferação microbiana, fator indispensável no tratamento e recuperação da saúde, já que todos os produtos estão passíveis ao crescimento microbiano, dependendo diretamente de fatores químicos, físicos e biológicos, possibilitando a contaminação do medicamento e, por essa razão, os conservantes são utilizados a fim de garantir que o produto esteja consumível por mais tempo, sem trazer prejuízos à saúde do paciente.

Os conservantes microbianos são substâncias naturais ou sintéticas, utilizadas nas formulações como ingredientes, cuja função principal é retardar ou inibir o crescimento microbiano durante sua fabricação e estocagem, conseqüentemente proteger o produto final de possíveis contaminações de bactérias, fungos e leveduras (1).

Este trabalho busca enfatizar o uso de conservantes em dermocosméticos, que são produtos indicados para o tratamento, proteção e melhora da aparência de várias condições da pele, visando a segurança do paciente que opta por utilizar um produto magistral ou oficial, sendo a primeira aquela manipulada na farmácia, a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinada a um paciente individualizado, e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica e posologia e a segunda sendo está preparada na farmácia, cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional ou em Formulários Internacionais reconhecidos pela ANVISA (2), não sendo individualizada. Existem ainda os medicamentos industrializados, que são feitos em alta escala e com dosagens padronizadas, entretanto, o segmento magistral (manipulados e oficiais) tem crescido muito nos últimos anos, visto que se trata de uma atividade complementar, pois algumas formas terapêuticas não estão disponíveis na indústria, e é fundamental manipulá-las para atender as necessidades específicas de cada paciente e, portanto, neste segmento seguirá a condução deste trabalho.

Considera-se ainda que dermocosméticos têm aplicações diferentes e estão divididos em vários grupos, sendo eles: ácidos

graxos, águas termais, antiglicantes, antioxidantes, células-tronco, controladores de oleosidade, cosmeceúticos botânicos, queratolíticos, enzimas cosmeceúticas, fatores de crescimento, filtros solares, hidratantes, hidroxiácidos, higienizantes e normalizadores de pH, microabrasivos, miotensores e miorelaxantes, nanocosmeceúticos, peptídeos, retinoides, vitaminas e volumizadores (3).

MATERIAL E MÉTODO

O trabalho se trata de uma revisão bibliográfica que foi baseada em pesquisas de artigos científicos nas bases do Pubmed, Google Acadêmico e Scielo, onde foram buscadas palavras chaves como: conservantes, dermocosméticos e pele. Foram utilizados trabalhos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

DISCUSSÃO

Microbiota da pele

A epiderme e a derme são as duas camadas que compõem a pele (4). A epiderme, camada mais externa, é responsável pelo revestimento mecânico do organismo, agindo como uma barreira de proteção, a fim de impedir entrada de agentes infecciosos, perda de água corporal, além de ser responsável pela proteção imunológica e regulação térmica. Quando íntegra, a epiderme raramente é penetrada por microrganismos, porém quando lesionada, pode desenvolver infecções cutâneas.

Várias condições podem influenciar o crescimento de microrganismos, incluindo pH, presença de oxigênio, salinidade, temperatura e nutrientes originados de secreções de glândulas sebáceas e suor, sendo o suor apócrino o principal. (5)

Para um maior cuidado com esse tecido, são utilizados os dermocosméticos, que possuem a função de hidratar, limpar, purificar, manter úmida e com pH ideal.

Conceito de dermocosméticos

Os dermocosméticos no Brasil são classificados como cosméticos nível 2 (grau II), na qual são categorizados devido terem indicações mais específicas, em que necessitam de comprovação

de segurança e/ou eficácia, referência sobre cuidados, forma de utilização e contensões de uso (6). Deste modo, desde sempre houve a cultura da beleza e aparência arraigado no ser humano, há registros históricos que a Grécia e na Roma Antiga era comum os rituais de banho e a priorização do banho entre homens e mulheres, além disso, era muito utilizados para disfarçar o mau cheiro nas civilizações, com o passar do tempo e evolução da higiene básica, seu uso é amplamente difundido no mundo, além de abranger muito mais do que simplesmente “disfarçar odores”.

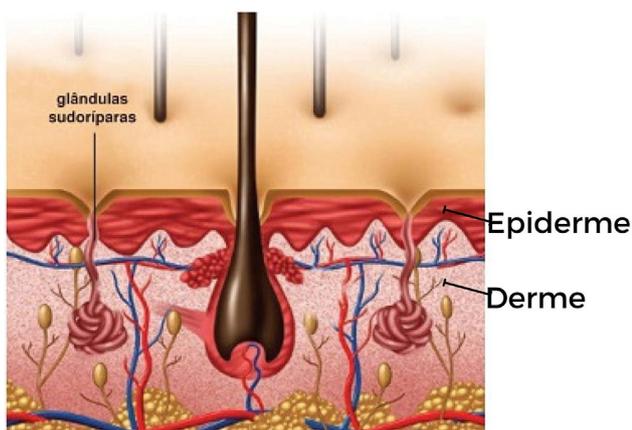


Figura 1 - Camadas da pele. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

Os cosméticos têm o objetivo de promover a higiene cutânea e cuidados da pele, podendo ser classificados em: cosméticos de limpeza, cosméticos de proteção e cosméticos de promessa. Todos os produtos de cada segmento obedecem a formulações e características próprias que as diferenciam, quer seja pela sua ação ou utilização.

Sendo assim, com os avanços científicos e tecnológicos no ramo da beleza, promoveu-se o desenvolvimento de novos produtos, tais como, os chamados dermocosméticos, que são definidos por empregarem ativos farmacológicos em sua composição (7).

A principal diferença entre cosméticos e dermocosméticos, é que os produtos dermocosméticos possuem como diferencial o local de ação, na qual tem sido muito utilizado na gestão científica de diversidade de doenças de pele, e também para manter a aparência estética e sensação de bem-estar da pele (8).

Considerando que as formulações são compostas, em sua maioria, por bases aquosas, os cosméticos e dermocosméticos necessitam de conservantes contra as bactérias e fungos, possuindo assim a função de trazer uma maior segurança à formulação e à pessoa que irá utilizar.

Atualmente, há uma grande diversidade de conservantes utilizados no mercado. Os referenciados na literatura pesquisada serão abordados neste trabalho.

Ácido benzoico

O ácido benzoico, também conhecido como ácido benzenocarboxílico é um ácido carboxílico aromático naturalmente

presente em tecidos vegetais e animais que também pode ser produzido por microrganismos (9). Foi descrito pela primeira vez no século XVII, porém somente no século XIX ganhou visibilidade após o Hugo Fleck descobrir suas propriedades como conservantes. Somente no século XX que foi introduzido mundialmente como conservante alimentício e, somente depois utilizado nas indústrias de cosméticos e medicamentos.

Hoje é amplamente utilizado como agente bactericida e antifúngico em diversas áreas, tais como em alimentos, cosméticos, produtos de higiene e dentre outros.

O ácido benzoico foi um dos primeiros conservantes autorizados pelo FDA, ele e seus sais normalmente são utilizados em pHs abaixo de 4,2 e, dependendo da formulação, são associados com outros conservantes.

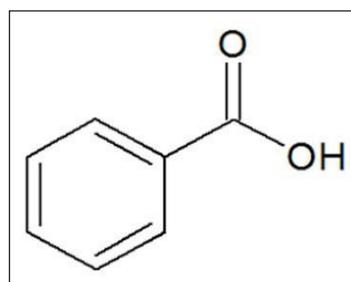


Figura 2 - Fórmula estrutural do Ácido benzoico. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

Apesar do ácido benzoico e seus derivados não serem prejudiciais à saúde humana, há relatos na qual apresentam alguns efeitos indesejados como a irritabilidade da pele e os olhos (10).

Ácido Sórbico

O Ácido Sórbico (AS) ou ácido 2,4-hexadienóico ($C_6H_8O_2$), é um pó branco e cristalino, inodoro, pouco hidrossolúvel (a 20°C solubilidade igual a 0,16g/100mL H_2O), muito utilizado como conservante alimentar. Sua propriedade antimicrobiana foi descoberta por Müller no ano de 1938, na Alemanha. Ele tem origem natural e, inclusive, seu nome é derivado da planta de onde foi isolado inicialmente, a sorveira.

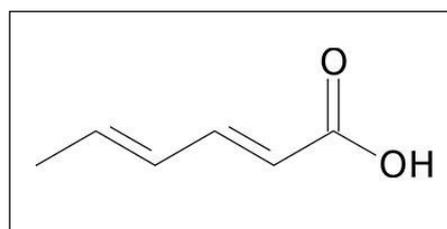


Figura 3 - Fórmula estrutural do Ácido sórbico. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

O AS possui a capacidade de inibir ou retardar o desenvolvimento de inúmeros microrganismos, como leveduras, bolores e bactérias. Além disso, é considerado um “composto seguro” e “não tóxico”, quando em comparação a outros compostos que atuam como conservantes. O AS e seu sal de potássio são conhecidos como sorbatos, que são amplamente utilizados na indústria. Possui característica ácida, encontra-se não dissociada e, deste modo, é mais eficaz quando o pH do meio é mais ácido (11).

Clorocresol

De número CAS 59-50-7, identificado também pelos nomes 4-cloro-3-metilfenol, 4-cloro-m-cresol, p-cloro-m-cresol, CMK, Preventol CMK, 2-cloro-5-hidroxitolueno, 6-cloro-3-hidroxitolueno, 3-metil-4-clorofenol, Nipacide PC, paraclorometacresol, PCMC, 4-clorocresol, e p-clorocresol, é um fenol clorado, obtido através da cloração do m-cresol. Se encontra como cristais incolores em temperatura ambiente, mas, quando em soluções aquosas expostas ao ar e a luz torna-se amarelado. O clorocresol é levemente solúvel em água e possui odor difícil de mascarar na formulação mesmo em concentrações de 0,05-0,1% e é um composto eficaz em forma ácida, apesar do seu elevado pKa, igual a 9,2, e é inativo acima de pH 9. É observada decomposição significativa a partir de 240 °C.

O clorocresol é eficaz contra bactérias (gram-positivas e gram-negativas), bolores e leveduras, utilizado como conservante em concentrações até 0,2% e em concentrações altas é usado como antisséptico (bactericida e fungicida), geralmente dissolvido em etanol. Alguns estudos demonstram baixa eficiência contra esporos. Com atividade básica na parede celular, seu modo de ação compreende ruptura dos potenciais de membrana e permeabilidade geral da membrana citoplasmática. Em altas concentrações ele também tem efeito no citoplasma por coagulação geral. Além disso, o clorocresol é um alérgeno moderado para pele sensível (12, 13, 14).

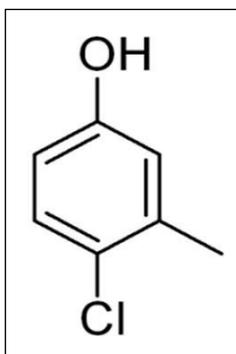


Figura 4 - Fórmula estrutural do Clorocresol. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

Fenoxietanol

O fenoxietanol é um glicol éter, proveniente naturalmente do chá verde, também pode ser produzido através do processo do fenol em conjunto com o óxido de etileno (15). Segundo Dreno, Zuberbier, Gelmetti, Gontijo, Marinovich (16) também “é conhecido como 2-fenoxietanol, etileno gli- (por exemplo, metilisotiazolinona, iodopropinil butilcarbamato, col monofenil éter, fenoxitol, 1-hidroxi-2-fenoxietanol e (2-hidroxietoxi) benzeno”.

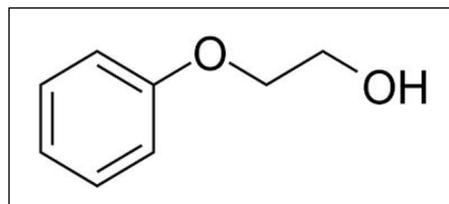


Figura 5 - Fórmula estrutural do Fenoxietanol. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

Devido seu amplo espectro de ação bactericida, é muito utilizado na fabricação de cosméticos (como hidratantes, máscaras de cílios, sabonetes, cremes protetores solares), produtos farmacêuticos (produtos de higiene pessoal, xampus e perfumes) e vacinas, por conta de ser um produto de aspecto oleoso incolor (17), ter baixa sensibilidade dérmica e não haver potencial de estimulação de estrogênio como nos demais conservantes (18), por esta razão vem crescendo muito a sua utilização.

Logo, a dosagem máxima liberada para o uso em dermocosméticos no Brasil é 1% (19), em que um estudo submeteu o fenoxietanol em diversos experimentos com animais, e pode constatar-se que o mesmo é seguro quando usado como conservante (20), mas em alguns casos há relatos que tiveram efeitos adversos com o uso do conservante. Um estudo realizado por S. Bohn, A.J. Bircher, na qual era o primeiro relato na literatura de um indivíduo que apresentou urticária após aplicação de uma loção comprada, porém, a urticária de contato pode ser causada por cosméticos e, tanto ela quanto a dermatite alérgica de contato causadas por fenoxietanol são atípicos (21).

O mecanismo de ação deste composto fenólico promove a ruptura da membrana celular pela solubilização de lipídeos, na qual é possível através da desnaturação protéica, em que esteja mais permeável em relação aos íons de potássio ou atua na inibição da síntese do DNA e RNA, e de maneira indireta pode modificar o abastecimento de ATP e/ou alterar o abastecimento de ATP e/ou precursores metabólicos (16).

Parabenos

Parabenos são conservantes de amplo espectro microbiano contra fungos e bactérias, alta compatibilidade com muitas matérias-primas, baixo custo e relativamente seguros à saúde, os parabenos são amplamente utilizados em formulações. Sua utilização deve ser em níveis baixos de uso, variando entre 0,01% a 0,3% (23).

Por estarmos em contato diariamente com os parabenos, diversos autores levantaram o questionamento em relação ao uso de cosméticos para axilas estar associado ao aumento de câncer de mama (24), porque os parabenos tem potencial de substituir o hormônio natural 17β -estradiol com a interação do receptor estrogênico, na qual pode haver o estímulo da resposta do receptor estrogênico dependente (ER-dependente), e que pode influenciar na expressão do estrogênio que é responsável, incluindo receptor estrogênico e o receptor de progesterona (25). Além do mais, os parabenos podem acoplar aos tecidos mamários e prender aos receptores de estrogênio, ocasionando o aumento da linhagem celular cancerígena do tecido mamário em resposta a esta interação.

Houve um comitê realizado em 2008 através do SCCS (SCCS - Scientific Committee on Consumer Safety) da Comissão Europeia, na qual analisou a segurança dos parabenos, a principal pauta foi em relação aos efeitos modificadores endócrinos que os parabenos podem desencadear, entretanto foi concluído que não havia dados suficientes para deduzir de maneira clara a relação entre o uso de cosméticos nas axilas com o surgimento de câncer de mama, mas há ciência segundo um estudo realizados com camundongos o propilparabeno afetou a contagem de espermatozoides em todos os níveis de 0,01% a 1,0%, porém ainda é desconhecido sobre esses efeitos, afinal pouco se fala a respeito.

Por fim, o mecanismo de ação dos parabenos ainda é desconhecido por ser bastante complexo, mas no geral possuem atuação sobre a síntese de DNA ou RNA, acerca das enzimas-chave como ATP e fosfotransferases 5 ou sobre os mecanismos de transporte pelas membranas (26). Mas quando são aplicados diretamente na pele são hidrolisados a ácido para-hidroxibenzóico através da enzima carboxilesterases de queratinócitos e, quando ingeridos são metabolizados por esterases intestinais e hepáticas (27).

Dentre todos compostos químicos pertencentes à classe dos parabenos, dois são os mais destacados e utilizados no mercado: Metilparabeno e Propilparabeno.

Metilparabeno

O Metilparabeno é um conservante de amplo espectro de ação microbiano, sendo efetivo contra bactérias gram-positivas, leveduras e fungos, e menos eficaz contra as bactérias gram-negativas. Na qual, é pertencente à classe dos parabenos, que são ésteres derivados de p-hidroxibenzóico e muito utilizado em medicamentos e cosméticos.

O metilparabeno apresenta baixa toxicidade e possui efetividade em uma larga escala de pH, sendo mais ativo em condições ácidas. É um conservante que age em fase aquosa, não sendo eficaz em fases oleosas.

Sua apresentação é um pó cristalino branco ou incolor, em que é pouco solúvel em água, facilmente solúvel em acetona, em álcool etílico e em éter etílico. (28).

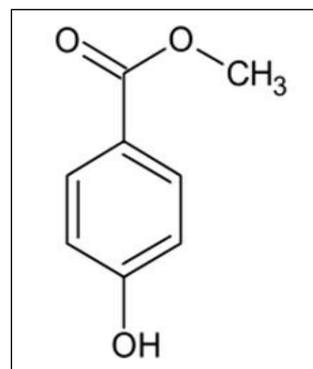


Figura 6 - Fórmula estrutural do Metilparabeno. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

Como citado acima, quando utilizado por longos períodos, o metilparabeno pode ser tóxico. Isso se deve a sua ação estrogênica, que atua no sistema endócrino, causando um desequilíbrio podendo gerar problemas, inclusive ao aparecimento de câncer.

Propilparabeno

O propilparabeno é derivado do ácido p-hidroxibenzóico na posição C4, além disso, é classificado como um parabeno de cadeia longa, deste modo, é um conservante de amplo espectro muito utilizado em cosméticos, produtos farmacêuticos, alimentos, consequentemente, promove a conservação do produto, sem causa altas toxicidades e por ter compatibilidade com diversas matérias primas, sendo assim, os mais utilizados pelas indústrias são o metilparabeno e o propilparabeno (23).

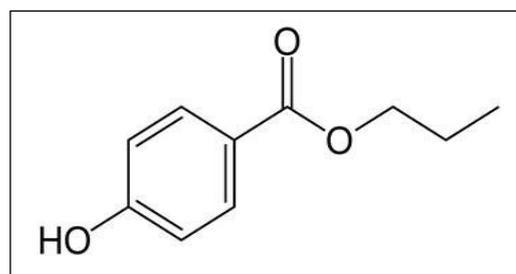


Figura 7 - Fórmula estrutural do Propilparabeno. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

O propilparabeno é um dos principais conservantes utilizados pelo mercado, principalmente por se tratar de custo benefício, porém ainda se discute sobre a sua segurança, afinal ele está presente em cerca de 7118 produtos em diversas categorias de produtos segundo algumas pesquisas realizadas no FDA em 2006, no entanto, um estudo norueguês revelou que o propilparabeno está em cerca de 48% de cosméticos e produtos de higiene pessoal (29), seguindo este raciocínio a indústria estima que nos Estados Unidos há exposição média diária em relação ao total de

parabenos por indivíduo é de aproximadamente 76 mg/d (até 1,3 mg/kg por dia para uma pessoa pesando 70 kg).

Triclosan

O triclosan, também conhecido como igarsan (5-cloro-2-(2,4-diclorofenoxi) fenol) é um agente antimicrobiano de amplo espectro, atuando contra bactérias gram positivas e gram negativas, além de alguns fungos. Muito utilizado em produtos em desinfetantes, sabonetes, produtos de cuidados pessoais, xampus, produtos veterinários e domésticos (30).

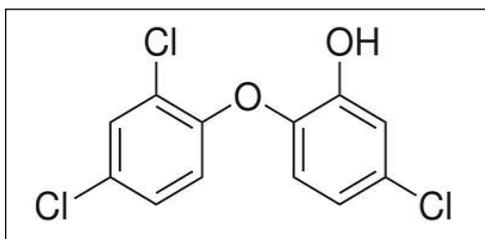


Figura 8 - Fórmula estrutural do triclosan. Fonte: Banco de imagens do Google (2022).

Para produtos de cuidados pessoais, pode-se encontrar concentrações que variam de 0,1% a 0,3% de triclosan. (29).

O triclosan é um biocida que causa danos às membranas das células bacterianas, interrompendo a síntese de proteínas e lipídeos em altas concentrações, porém em baixas concentrações, possui a função de inibir a ação das enol-ACP redutases, permeando a parede celular bacteriana e tendo como alvo os locais citoplasmáticos e de membrana, incluindo a síntese de RNA e produção de macromoléculas (5).

Permitido internacionalmente para uso em formulações de cuidados com a pele, de higiene bucal e desodorantes, em que o Triclosan desempenha de maneira singular, em pele mais delicada, atividade antimicrobiana de amplo espectro, na qual a regulamentação dos produtos cosméticos divergem dependendo do país em que o produto é distribuído. A COLIPA, formada pelos comitês científicos da União Europeia; o USEPA e, FDA nos Estados Unidos são alguns órgãos que possuem o triclosan na lista de ingredientes para cosméticos.

A exposição do triclosan pode gerar distúrbios endócrinos, podendo diminuir a função tireoideia. Já foram realizados alguns estudos, no qual foi identificado o triclosan na urina, plasma e leite materno, apontando um acúmulo no organismo e alta absorção pelo corpo humano. (5).

CONCLUSÃO

Mesmo com a crescente produção de fármacos industrializados, o segmento magistral de medicamentos possui uma grande importância, visto que sempre existe a necessidade de oferecer ao paciente a melhor terapêutica possível (personalizada), sendo a dermatologia uma das áreas que mais necessitam dessa

personalização de tratamento.

Hoje, as bases mais utilizadas na área de semi-sólidos são bases aquosas, como a loção e creme não-iônico, creme lanette e géis de oil free, possuindo assim bons nutrientes que favorecem o crescimento microbiano. Visto isso, os conservantes são de suma importância nesse segmento e, como apresentado, possuem características e determinados meios de ação, agindo assim de uma maneira eficaz contra as bactérias e fungos.

Pode-se observar também que, mesmo com diferentes mecanismos e modo de agir, a faixa de pH de ação é muito parecida entre os conservantes, pois agem com semelhança ao pH da pele.

Cada conservante possui um modo de trabalhar, podendo ser líquido, com difícil dissolução, necessitando de adjuvantes para solubilização e, com a dinâmica do segmento magistral, muitas vezes a facilidade de manuseio é levada em consideração, podendo observar assim que, mesmo com o efeito tóxico apresentado, o metilparabeno e propilparabeno ainda são os conservantes mais escolhidos nesse para essa área.

Porém com os avanços dos estudos e tecnologia, os conservantes de origem natural têm ganhado cada vez mais visibilidade no mundo, sendo um exemplo, o fenoxietanol, que é seguro em crianças e adultos, possuindo menor efeito tóxico e pouco agressivo com a natureza.

Visto isso, os conservantes são indispensáveis nas formulações tópicas, desenvolvendo um papel muito importante de proteção e cuidado ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conservantes. Cosméticos e Perfumes. São Paulo, (43). jan/fev/mar. 2007.
2. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 528, de 4 de agosto de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/novas-normas-tratam-de-produtos-de-higiene-pessoal-cosmeticos-e-perfumes>> Acesso em 27 de setembro de 2021.
3. Matos, Simone Pires, D. Noções Básicas em Dermatocosmética. Disponível em: Minha Biblioteca, Editora Saraiva, 2015.
4. BARCAUI, E. CARVALHO, A.C.P. PIÑERO-MACEIRA, J. BARCAUI, C.B. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. Scielo Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rb/a/zqXnLjNKJWQ5fDpJw3QnFhD/?lang=en>>. Acesso em 26 de março de 2022.
5. MORAES, C. A. MOREIRA, A. P. MAIA, C. R. Toxicidade de Triclosan em Desodorantes. Disponível em: <https://www.sp.senac.br/blogs/InterfacEHS/wp-content/uploads/2015/12/149_InterfacEHS_artigo_revisado.pdf>
6. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada - RDC N° 07, de 10 de fevereiro de 2015. Disponível em: <<https://www.diariodasleis.com.br/>>

legislacao/federal/229701-regularizacao-de-produtos-de-higiene-pessoal-cosmeticos-e-perfumesdispoe-sobre-os-requisitos-tecnicos-para-a-regularizacao-de-produtos-de-higiene-pessoal-cosmeticos-e-perfume.html> Acessado em: 19 de janeiro 2022.

7. GONÇALVES, M. M. B. M. M. Cuidados dermocosméticos da rosácea. 2016. Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal, 2016.

8. DRENO, B, ARAVIISKAIA, E, BERARDESCA, E, BIEBER, J, HAWK, J, SANCHEZ-VIEIRA, M, WOLKENSTEIN, P. The science of dermo cosmetics and its role in dermatology. Pubmed. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12497>> - Acesso em 19 de março de 2022.

9. OLMO, A. CALZADA, J. NUNEZ, M. Benzoic acid and its derivatives as naturally occurring compounds in foods and as additives: Uses, exposure, and controversy. Taylor & Francis Online. 2017 Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2015.1087964>>. Acesso em: 11 de janeiro de 2022

10. Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos - FISPQ. Ácido benzóico. Disponível em: <<https://www.icb.ufmg.br/institucional/administracao-central/gerencias/residuos/fispq-fichas-de-informacoes-de-seguranca-de-produtos-quimicos/607-acido-benzoico/file#:~:text=H315%20Provoca%20irrita%C3%A7%C3%A3o%20%C3%A0%20pele,repitada%20ou%20prolongada%2C%20se%20inalado>> - Acesso em 27 de março de 2022.

11. ALLEN JUNIOR, L. V, ANSEL, H. C, POPOCIVH, N. G. Forma Farmacêuticas e Sistema de Liberação de Fármacos. Porto Alegre: Artmed. 2007, 8.ed.

12. THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products: Chlorocresol (CMK) Product-type PT 1 (Human hygiene). França: EU, 2017.

13. JORGE, A. Avaliação da eficácia de conservantes em preparações comerciais para higiene íntima. Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas - Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior. Covilhã, p. 103. 2013.

14. Chlorocresol. Ataman Chemicals, 2002. Disponível em: <https://atamankimya.com/Assets/Documents/Chlorocresol_by_ATAMAN_CHEMICALS_20201113_214216.pdf> - Acesso em 20 de fevereiro de 2022.

15. AKGÜNDÜZ, Ç, M. ÇAVUŞOĞLU, K. YALÇIN, E. The Potential Risk Assessment of Phenoxyethanol with a Versatile Model System. Pubmed. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6985251/>> - Acesso em 14 de outubro de 2021.

16. GILBERT, P. BEVERIDGE, E. G. CRONE, P. B. The action of phenoxyethanol upon respiration and dehydroge- nase enzyme systems in Escherichia coli. Journal of Pharmacy and Pharmacology. Pubmed. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12328/>> - Acesso em 15 de novembro de 2021.

17. NÚÑEZ, O, R. CARBALLAS, V, C. CARBALLADA, G, F;

BOQUETE, P, M. 2-Phenoxyethanol-Induced Contact Urticaria and Anaphylaxis. Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815317/>> - Acesso em 25 de janeiro de 2022.

18. KIM, H, T. KIM, G, M. KIM, G, M. SHIN, S,B. KIM, K. LEE, B, J. PAIK, H, S. YOO, D, S. Simultaneous determination of phenoxyethanol and its major metabolite, phenoxyacetic acid, in rat biological matrices by LC-MS/MS with polarity switching: Application to ADME studies. Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452788/>> - Acesso em 25 de janeiro de 2022.

19. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N°29, de 1° de junho de 2012. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0029_01_06_2012.html> - Acesso em: 23 de outubro de 2021.

20. DRENO, B. ZUBERBIER, T. GELMETTI, C. GONTIJO, G. MARINOVICH, M. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. Pubmed. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.15944>> - Acesso em 18 de janeiro de 2022.

21. HERNÁNDEZ, B. ORTIZ-FRUTOS, J, F. GARCIA, M. PALENCIA, S. GARDÍA, C, M. INGLESIAS, L. Contact urticaria from 2-phenoxyethanol. Pubmed. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225420/>> - Acesso em 18 de janeiro de 2022.

22. SONI, M, G. CARABIN, I, G. Burdock, G, A. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15833376/>> - Acesso em 18 de março de 2022.

23. HARVEY, W, P. EVERETT, J, D. Significance of the Detection of Esters of p-Hydroxybenzoic Acid (Parabens) in Human Breast Tumours. Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14745840/>> - Acesso em 25 de fevereiro de 2022.

24. COELHO, C, S. Parabens: Convergências e divergências científicas e regulatórias. Dissertação (Mestrado em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) Universidade Estadual de Londrina, 2013.

25. FREESE, E. SHEU, C, W. GALLIERS, E. Nature 1973, 241, 321.

26. CASTELAIN, F. CASTELAIN, M. Parabens: a real hazard or a scare story? Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23131320/#:~:text=Parabens%20are%20well%2Dknown%20for,new%20cases%20of%20contact%20allergy.>> - Acesso em 31 de novembro de 2021.

27. ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopéia Brasileira, 6ª ed., 2019. Insumos Farmacêuticos e Especialidades; página 1145.

28. BŁĘDZKAJ, D. GROMADZIŃSKA, J. WĄSOWICZ, W. Parabens. From environmental studies to human health. Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657492/>> - Acesso em 28 de novembro de 2021.

29. VOSÁTKA, R. KRÁTKÝ, M. VINŠOVÁ, J. Triclosan and its derivatives as antimycobacterial active agents. Pubmed. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29277667/>> - Acesso em 22 de janeiro de 2022.