

Bruna Elisabete Silva Monteiro

Toxicidade dos produtos cosméticos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Bruna Elisabete Silva Monteiro

Toxicidade dos produtos cosméticos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2017

Bruna Elisabete Silva Monteiro

Toxicidade dos produtos cosméticos

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

(Bruna Elisabete Silva Monteiro)

Sumário

A sociedade usa produtos cosméticos há milhares de anos e o seu uso tem vindo a crescer cada vez mais. Os produtos cosméticos englobam todos os produtos destinados a serem aplicados nas partes externas do corpo, dentes ou mucosas bucais com o objetivo de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores. Desde os antitranspirantes, perfumes, maquilhagem e champôs aos sabonetes, pastas dentífricas e protetores solares, os produtos cosméticos desempenham um papel fundamental nas nossas vidas. Para além de todos os benefícios que estes oferecem ao consumidor não se pode esquecer que junto a isso podem ocorrer efeitos indesejáveis por diversas razões como o uso inadequado, sensibilidade a determinados ingredientes, absorção sistémica indesejável ou exposição contínua. Por estas razões, torna-se muito importante assegurar a segurança do consumidor final e informar os consumidores de possíveis reações adversas que podem ocorrer. Este trabalho assenta numa revisão bibliográfica sobre a toxicidade de ingredientes frequentemente utilizados nas formulações cosméticas. Consequentemente, esta revisão pretende perceber se há evidências científicas que comprovem algum tipo de toxicidade para ingredientes como o alumínio, tintas de cabelo, ftalatos, conservantes (parabenos, formaldeído, isotiazolinonas, triclosan), óleos minerais, tolueno, filtros solares, detergentes e derivados de polietilenoglicóis. No decorrer do trabalho verificou-se que as reações alérgicas quando ocorrem devem-se maioritariamente à exposição a fragâncias e conservantes e que alguns dos efeitos tóxicos reportados em animais não estão ainda comprovados em humanos. Conclui-se que há uma grande necessidade de realização de testes de segurança, principalmente testes realizados em humanos para garantir que os produtos são seguros, tanto para os profissionais como para o consumidor final que diariamente se expõe a uma grande quantidade de produtos cosméticos e por conseguinte a uma grande variedade de ingredientes cosméticos.

Palavras-Chave: Produtos cosméticos; Toxicidade; Avaliação de segurança; Ingredientes cosméticos; Alumínio; Conservantes; Tintas de cabelo; Filtros UV; Óleo mineral.

Summary

The society has been using cosmetics for thousands of years and its use has been growing increasingly. Cosmetic products include all products intended to be applied to the external parts of the body, teeth, or oral mucous membranes for cleaning, perfuming, modifying the appearance, protecting, keeping in good condition or correcting odours. From antiperspirants, perfumes, make-up and shampoos to soaps, toothpastes and sunscreens, cosmetic products play a key role in our lives. In addition to all the benefits they offer to the consumer, it shouldn't be forgotten that undesirable effects can occur alongside this, for reasons such as inappropriate use, sensitivity to certain ingredients, undesirable systemic absorption or continuous exposure. For these reasons, it is very important to ensure the safety of the end consumer and to inform consumers of possible adverse reactions that may occur. This work is based on a literature review on the toxicity of ingredients frequently used in cosmetic formulations. Consequently, this review intends to see if there is scientific evidence to prove toxicity for ingredients such as aluminium, hair dyes, phthalates, preservatives (parabens, formaldehyde, isothiazolinones, triclosan), mineral oils, toluene, UV filters, detergents and polyethylene glycol derivatives. During the work it was found that allergic reactions when they occur are mostly due to exposure to fragrances and preservatives and that some of the toxic effects reported in animals have not yet been proven in humans. It is concluded that there is a great need for safety tests, mainly human tests to ensure that the products are safe, both for professionals and for the final consumer who is exposed daily to a large quantity of cosmetic products and a wide range of cosmetic ingredients.

Keywords: Cosmetics Products; Toxicity; Safety assessment; Cosmetic ingredients, Aluminium; Preservatives; Hair dyes; UV Filters; Mineral Oil.

Agradecimentos

Este projeto de dissertação representa a conclusão de um objetivo de vida, um sonho por fim realizado. Foram cinco anos incríveis percorridos com amigos muito especiais.

Quero agradecer em primeiro lugar aos meus pais e à minha irmã por todo o apoio que me deram, não só ao longo destes cinco anos, mas também nesta última etapa que, em alguns momentos se tornou mais complicada. Agradeço especialmente aos meus pais por me terem proporcionado todas as condições para realizar este curso e por me terem dado sempre força para continuar.

À Professora Doutora Rita Oliveira, orientadora da dissertação, por todo o apoio, interesse e disponibilidade sempre demonstrada e por todas as reflexões e incentivos ao longo do trabalho.

Agradeço também do fundo do coração a todas as pessoas que acompanharam o meu percurso, namorado, família e amigos. Deram-me sempre a força e o apoio que precisei para continuar e chegar ao fim desta grande e especial etapa da minha vida.

Índice

| | |
|--|-----|
| Sumário..... | v |
| Summary..... | vi |
| Agradecimentos..... | vii |
| Índice de Tabelas..... | ix |
| Lista de Abreviaturas..... | x |
| I. Introdução..... | 1 |
| II. Legislação aplicada aos produtos cosméticos..... | 4 |
| III. Ingredientes..... | 8 |
| III.1 Alumínio..... | 8 |
| III.2 Tintas de cabelo..... | 13 |
| III.3 Ftalatos..... | 15 |
| III.4 Conservantes..... | 18 |
| III.4.1 Parabenos..... | 18 |
| III.4.2 Formaldeído..... | 21 |
| III.4.3 Isotiazolinonas..... | 23 |
| III.4.4 Triclosan..... | 24 |
| III.5 Filtros UV..... | 28 |
| III.5.1 Filtros solares orgânicos..... | 30 |
| III.5.2 Filtros solares inorgânicos..... | 37 |
| III.6 Óleos Minerais..... | 42 |
| III.7 Tolueno..... | 46 |
| III.8 Detergentes aniônicos..... | 47 |
| III.9 Polietilenoglicóis e seus derivados..... | 49 |
| IV. Conclusão..... | 51 |
| V. Referências Bibliográficas..... | 52 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Libertadores de formaldeído (denominação no glossário comum de ingredientes) | 22 |
| Tabela 2: Filtros solares orgânicos autorizados na UE..... | 30 |
| Tabela 3: Filtros solares inorgânicos autorizados na UE | 37 |

Lista de Abreviaturas

3-BC: 3-Benzilideno cânfora

4-MBC: 4-metilbenzilideno-cânfora

Al: Alumínio

ACH: Cloridrato de alumínio

BF-3: Benzofenona-3

CCSC: Comité Científico da Segurança dos Consumidores

CE: Comissão Europeia

CMR: Cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução

DBP: Ftalato de dibutilo

DEP: Ftalato de dietilo

DMP: Ftalato de dimetilo

DnBD: Ftalato de di-n-butilo

Fe: Ferro

MCI: Metilcloroisotiazolinona

MEP: Metabolito do ftalato de dietilo

MI: Metilisotiazolinona

MOAH: Hidrocarbonetos aromáticos de óleos minerais

MOSH: Hidrocarbonetos saturados de óleos minerais

OMC: Octil Metoxicinamato

PEG: Polietilenoglicol

PHA: Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

POSH: Hidrocarbonetos saturados sintéticos

PPD: P-fenilenodiamina

SLES: Lauril éter sulfato de sódio

SLS: Lauril sulfato de sódio

TiO₂: Dióxido de Titânio

UE: União Europeia

UV: Ultravioleta

ZnO: Óxido de Zinco

I. Introdução

De acordo com o Regulamento nº1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, o produto cosmético define-se como:

Qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais (Regulamento CE nº1223, 2009).

Os cosméticos incluem um espectro muito largo de produtos em várias categorias, abrangendo os produtos de higiene pessoal como os sabonetes, geles de banho, desodorizantes, pastas dentífricas, e os produtos de beleza como a maquilhagem, os vernizes e tintas capilares. Assim sendo, todos os produtos cujo destino é a inalação, ingestão, injeção e a implantação no corpo humano não são considerados cosméticos.

Os produtos cosméticos têm benefícios funcionais bem claros. Para além das contribuições para a saúde, desde a utilização do sabão para lavar as mãos a fim de evitar a propagação da doença ao uso da pasta dentífrica que ajuda a prevenir a prevalência das cáries dentárias e doenças das gengivas, têm um impacto positivo no bem-estar, na imagem e no humor dos utilizadores. Por estas razões os produtos cosméticos estão presentes diariamente na vida de todas as pessoas, de todas as idades e de ambos os sexos.

Um produto cosmético é normalmente constituído por uma vasta lista de ingredientes desde ativos a excipientes. Visto que na maior parte das vezes os utilizadores usam mais que um produto cosmético por dia, podemos compreender que diariamente as pessoas estão expostas a uma infinidade de substâncias químicas sem se aperceberem. Este infundo uso no dia-a-dia pela população aumenta a preocupação e a importância da avaliação da segurança destes produtos. Esta preocupação torna-se ainda maior quando os mesmos produtos podem ser utilizados por indivíduos mais suscetíveis de desenvolver efeitos indesejáveis como é o caso das crianças e da população geriátrica.

Os produtos cosméticos são normalmente aplicados na pele resultando em exposição local, no entanto a penetração na pele ou o seu uso na cavidade oral, face, lábios, olhos e mucosas pode levar à exposição sistêmica (Nohynek *et al.*, 2010). Quando aplicados topicamente, estes podem chegar à circulação sanguínea através das vias intercelular ou intracelular ou através da absorção via folículos pilosos ou glândulas sudoríparas (Petry *et al.*, 2017).

Os produtos cosméticos não devem prejudicar a saúde humana quando são usados em condições normais ou razoavelmente previsíveis. Contudo, da mesma maneira que se sucede com outros produtos que promovem a saúde e o bem-estar, os produtos cosméticos podem também, eventualmente apresentar reações adversas aos utilizadores, decorrentes de fatores individuais ou do uso inapropriado do produto. Estes raramente estão relacionados com graves problemas de saúde, no entanto, isto não significa que o seu uso seja seguro (Vinardell, 2015).

Entre os efeitos locais que podem resultar da aplicação dos produtos cosméticos estão a irritação, sensibilização ou as foto-reações. Os principais condutores de reações alérgicas nos cosméticos são as fragâncias e os conservantes. No entanto, outros ingredientes como os constituintes do veículo ou até mesmo ingredientes ativos como os filtros solares podem causar este tipo de reações (Gonzalez-Munoz *et al.*, 2014; Travassos *et al.*, 2011).

Além da toxicidade aguda causada pelos produtos cosméticos, é importante lembrar que estes são produtos usados diariamente pela população resultando num uso contínuo e prolongado. Mesmo quando as substâncias são consideradas seguras nas pequenas doses utilizadas, ou seja, não oferecem risco de toxicidade aguda, estas podem conduzir à toxicidade crónica. Quando uma substância é absorvida corre o risco de se ir acumulando no organismo e uma vez que podemos estar expostos à mesma substância em diferentes produtos esta pode atingir concentrações no organismo menos benéficas. Consequentemente, a toxicidade crónica pode resultar em efeitos carcinogénicos, mutagénicos e teratogénicos.

Além do mais, existem ingredientes como os parabenos, os filtros ultravioleta (UV) e os ftalatos que podem atuar como disruptores endócrinos e levar ao desenvolvimento de um

vasto conjunto de doenças como cancro, doença cardíaca, distúrbios na reprodução e doenças neurodegenerativas (Soeiro, 2014).

Os disruptores endócrinos são substâncias naturais ou sintéticas com capacidade para alterar o sistema endócrino através de mecanismos endócrinos. Os disruptores endócrinos tem três efeitos básicos: aumento da expressão de uma hormona, bloqueio da atividade da hormona, ou alteração do efeito da hormona. Por sua vez, estes efeitos dependem de um conjunto de fatores como: a dose, sexo, idade do organismo, tipo de atividade e se o disruptor endócrino atua sozinho ou em mistura com outros. De acordo com a sua atividade, o disruptor pode ter atividade xenoestrogénica, antiestrogénica, xenoandrogénica, antiandrogénica, disruptora das hormonas da tiroide ou cortisol, ou atividade mista. Quando a atividade é “anti” o disruptor bloqueia o recetor, resultando na ausência do efeito conhecido para esse recetor. No entanto, os disruptores com atividade antiestrogénica podem atuar por ligação ao recetor estrogénico ou através da inibição da aromatase (Soeiro, 2014).

Devido às diversas razões aqui enumeradas torna-se perceptível a real importância que a avaliação de segurança tanto dos produtos cosméticos como dos seus ingredientes tem para a minimização de efeitos indesejáveis nos consumidores a curto e a longo prazo.

Para a realização desta revisão foram utilizadas as bases de dados do *PubMed* e do Google Académico. Nestas bases de dados as palavras chaves usadas foram: cosmetics+toxicity, cosmetics+safety, cosmetics+ingredients, cosmetics+endocrine disruptors, cosmetics+uv filters. Os artigos selecionados foram maioritariamente artigos publicados após o ano 2000, no entanto em alguns casos foi necessário incluir na revisão artigos anteriores ao ano 2000. Por último, foram também utilizadas monografias oficiais dos ingredientes abordados ao longo do trabalho.

II. Legislação aplicada aos produtos cosméticos

As normas Europeias relativas à segurança dos produtos cosméticos foram introduzidas em 1976, através da Diretiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de julho de 1976. Esta diretiva foi por várias vezes alterada de forma substancial, e em 2009 por razões de clareza foi reformulada num texto único e deu origem ao Regulamento CE nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2009, que entrou plenamente em vigor a 11 de julho de 2013.

O Regulamento CE nº1223/2009 “visa apenas os produtos cosméticos e não medicamentos, dispositivos médicos ou produtos biocidas” e

(...) harmoniza de forma exaustiva as normas aplicáveis na Comunidade a fim de estabelecer um mercado interno dos produtos cosméticos, assegurando em simultâneo um elevado nível de proteção da saúde humana (Regulamento CE nº1223, 2009).

Na União Europeia (UE), os produtos cosméticos não estão sujeitos a uma autorização de comercialização, a segurança do produto final e dos seus ingredientes é da responsabilidade do fabricante que é definido pelo presente regulamento como “uma pessoa singular ou coletiva que fabrique um produto cosmético ou o mande projetar ou fabricar, e que o comercialize em seu nome ou sob a sua marca” (Regulamento CE nº1223, 2009).

De modo a garantir a segurança dos produtos cosméticos, estes deverão ser produzidos segundo as boas práticas de fabrico e deverão ser considerados seguros em condições de utilização normais ou razoavelmente previsíveis. É da responsabilidade do fabricante a não introdução nos produtos cosméticos de substâncias proibidas enumeradas no anexo II, de substâncias sujeitas a restrições que não sejam usadas de acordo com as restrições estabelecidas no anexo III, de corantes que não constem do anexo IV, de conservantes que não constem do anexo V e de filtros para radiações ultravioletas que não constem do anexo VI. É igualmente proibida a utilização de substâncias classificadas como cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução (CMR) pertencentes às

categorias 1A, 1B e 2, nos termos do Regulamento CE nº1272/2008 do Parlamento e do Conselho, de 16 de dezembro de 2008 (Regulamento CE nº1223, 2009).

Todavia, há exceções que podem ser aplicadas ao uso das substâncias CMR. O Regulamento nº1223/2009 diz que:

(...) deverá ser possível autorizar substâncias classificadas como CMR 2 se, tendo em consideração a exposição e a concentração, a sua utilização em produtos cosméticos tiver sido considerada segura pelo CCSC e as substâncias estiverem regulamentadas pela Comissão nos anexos ao presente regulamento. No que se refere às substâncias classificadas como CMR 1A ou 1B, deverá ser possível, nos casos excepcionais em que essas substâncias cumpram os requisitos em matéria de segurança alimentar, nomeadamente pelo facto de se encontrarem naturalmente nos alimentos, e não existam substâncias alternativas adequadas, usá-las em produtos cosméticos, desde que o CCSC tenha considerado essa utilização segura (Regulamento CE nº1223, 2009).

Ainda em relação a substâncias proibidas, de modo a garantir a segurança do produto, o Regulamento esclarece que estas “só poderão estar presentes em quantidades vestigiais, sempre que isso for tecnologicamente inevitável com os processos de fabrico e desde que o produto seja seguro” (Regulamento CE nº1223, 2009).

A existência de substâncias suscetíveis de provocar reações alérgicas comprovadas pelo Comité Científico da Segurança dos Consumidores (CCSC) torna necessário a limitação do seu uso ou a colocação de condições a seu respeito. Por isso, para que os consumidores sejam adequadamente informados “(...) a presença dessas substâncias deverá ser indicada na lista de ingredientes, devendo os consumidores ser alertados para a presença desses ingredientes” (Regulamento CE nº1223, 2009).

Todos os componentes necessários relativos à identificação, qualidade, segurança para a saúde humana e efeitos alegados do produto cosmético deverão ser compreendidos num relatório de segurança que deverá ser disponibilizado às autoridades competentes. No relatório de segurança encontram-se informações sobre a segurança do produto como: composição qualitativa e quantitativa, características físico-químicas e estabilidade, qualidade microbiológica, impurezas, vestígios, informações sobre o material da embalagem, utilização normal e razoavelmente previsível, exposição ao produto,

exposição às substâncias, perfil toxicológico das substâncias, efeitos indesejáveis, e informações sobre a avaliação de segurança do produto cosmético (Regulamento CE nº1223, 2009).

Os requisitos de segurança para os ingredientes cosméticos e produtos cosméticos acabados definidos pelo Regulamento nº1223/2009 como “produto cosmético na sua formulação final, tal como é colocado no mercado disponibilizado ao utilizador final, ou o seu protótipo”, estão indicados nas “*Guidelines For Safety Assessment of a Cosmetic Product*” (Cosmetics Europe) e no “*Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation*” desenvolvido pelo Comité Científico da Segurança dos Consumidores (CCSC) (Regulamento CE nº1223, 2009).

O “*Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation*” tem informações importantes acerca da avaliação de segurança de ingredientes cosméticos na Europa e tem como objetivo auxiliar as autoridades e a indústria cosmética para que haja uma harmonização da atual legislação Europeia. Este documento é regularmente revisto e atualizado de modo a incorporar todo o progresso científico neste tema (Scientific Committee on Consumer Safety, 2015b).

Os requisitos toxicológicos para ingredientes e produtos cosméticos, que devem ser apresentados pelo fabricante quando solicitados pela Comissão são: estudos sobre a toxicidade aguda, absorção dérmica, irritação dérmica, irritação de mucosas, sensibilização da pele, toxicidade sub-crónica, mutagenicidade, fototoxicidade e estudos em humanos quando disponíveis. Quando a absorção oral é colocada em hipótese ou quando os estudos de absorção dérmica indicam penetração através da pele podem ser necessárias informações adicionais sobre a toxicocinética, teratogenicidade, toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade e genotoxicidade (Scientific Committee on Consumer Safety, 2015b; Steering Committee on Alternatives to Animal Testing, 2004).

É ainda de realçar que a introdução do Regulamento CE nº1223/2009 levou à proibição completa da realização de ensaios de produtos acabados ou ingredientes cosméticos em animais, sendo estes substituídos por ensaios alternativos devidamente validados. Assim, desde 11 de julho de 2013 é proibida a comercialização de produtos cosméticos ou

ingredientes que tenham sido sujeitos a testes com animais (Regulamento CE nº1223, 2009).

III. Ingredientes

III.1 Alumínio

A população humana está exposta ao alumínio (Al) através da dieta (água e alimentos), medicamentos e produtos cosméticos como os antitranspirantes, pastas dentífricas e produtos para aplicação nos lábios (Darbre, 2016; Maya *et al.*, 2016).

Nos antitranspirantes o alumínio apresenta-se sob a forma de sal, sendo o Cloridrato de Alumínio (ACH) o sal mais usado neste tipo de formulações. Este sal, o cloridrato de alumínio, é um complexo hidrossolúvel que quando aplicado na axila tem a capacidade de se precipitar no interior da glândula sudorípara écrina. Esta precipitação conduz à formação de hidróxido de alumínio insolúvel que provoca a obstrução das glândulas sudoríparas écrinas, bloqueando desta forma o processo natural de libertação do suor (Darbre, 2016; Pineau *et al.*, 2012b). Enquanto os antitranspirantes bloqueiam o processo natural de libertação de suor, os desodorizantes atuam com o objetivo de mascarar o cheiro decorrente da ação microbiana no suor (Darbre, 2016).

Na UE, o uso de ACH e outros compostos de alumínio presentes em produtos cosméticos como por exemplo o Cloreto de alumínio, Citrato de alumínio, Sulfato de alumínio não tem restrições (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014). No entanto, outros sais de Al como complexos de hidroxicloretos de alumínio e zircónio e os complexos com glicina dos hidroxicloretos de alumínio e zircónio estão autorizados a ser usados nos antitranspirantes em concentrações máximas de 20 % (em hidroxiclreto de alumínio e zircónio anidro) e 5,4 % (em zircónio). Além destas condições, o Regulamento n°1223/2009 proíbe também o seu uso em aerossóis e não aconselha a aplicação destas substâncias na pele irritada ou lesionada (Regulamento CE n°1223, 2009).

Os antitranspirantes fazem parte do dia-a-dia da população, sendo aplicados diariamente e várias vezes ao dia sem serem removidos. Deste modo, é perceptível que a região axilar é a zona do corpo mais exposta e a que sofre uma exposição dérmica contínua (Darbre, 2016; Darbre *et al.*, 2011).

Estudo *in vitro* recorrendo a células de difusão de Franz mostrou que o Al contido nas formulações de antitranspirantes foi absorvido em maior quantidade na pele descamada do que pela pele saudável. O antitranspirante apresentado sob a forma de stick teve uma absorção de 1,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ na pele intacta enquanto que na pele descamada a absorção foi de 11,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Darbre *et al.*, 2013).

Há poucos estudos que avaliam a absorção dérmica do Al. Em 2001, dois voluntários saudáveis (uma mulher e um homem), foram expostos a 4 ml de uma solução de ACH 21% na axila esquerda durante 6 dias. Este estudo estimou que 0,012% do alumínio aplicado foi absorvido através da pele e posteriormente eliminado na urina. As amostras de urina recolhidas mostraram que o Al foi absorvido e eliminado do corpo, durante o primeiro dia após aplicação e continuou por pelo menos 44 dias. Contudo, o estudo não foi realizado de acordo com as boas práticas clínicas e apenas foi realizado em dois voluntários (Flarend *et al.*, 2001).

Num estudo de caso em 2004, onde uma participante de 43 anos aplicou todas as manhãs 1 g de cloridrato de alumínio em creme nas axilas por um período de quatro anos verificou-se uma sobrecarga de alumínio no organismo. Todavia, após supressão da aplicação do antitranspirante, os níveis de alumínio na urina e no plasma diminuíram para os valores de referência (Guillard *et al.*, 2004).

Os estudos acerca da absorção dérmica após exposição ao alumínio são poucos e têm pouca qualidade. Deste modo, a absorção do alumínio ainda é mal explicada (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

A população está exposta ao Al por várias vias, no entanto a aplicação repetida de sais de Al na zona das axilas aumenta a exposição da mama a estes ingredientes. Coincidentemente é nesta região que se observa uma alta incidência de quistos mamários e de cancro da mama (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

Com base nas observações da alta incidência do cancro da mama no quadrante superior e exterior da mama, região próxima do local de aplicação de antitranspirantes e

desodorizantes, algumas equipas científicas colocaram a hipótese de uma ligação entre os antitranspirantes e o cancro da mama (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

Em 2003 e 2005, Darbre e seus colaboradores publicaram trabalhos que demonstravam haver uma ligação entre o uso de antitranspirantes de alumínio e o cancro da mama (Darbre, 2003; Darbre, 2005).

Ellsworth e seus colaboradores através de um estudo clínico com 21 doentes com carcinoma da mama, concluíram que as regiões superiores e exteriores da mama apresentavam maior instabilidade genómica que as zonas interiores. As mutações genéticas podem originar eventos carcinogénicos por isso as regiões com células geneticamente alteradas irão promover um ambiente favorável para o desenvolvimento de cancro. Isto pode explicar parcialmente a tendência aumentada para o desenvolvimento de tumores na região superior e exterior do peito (Ellsworth *et al.*, 2004).

Em 2005, Darbre demonstrou que o Al na forma de Cloridrato de Alumínio apresentava aptidão para interferir com ação dos recetores de estrogénio das células cancerígenas da mama (Darbre, 2005).

Em 2007, Exley e os seus colaboradores através da análise de amostras de tecido mamário, recolhidas de 17 doentes com cancro da mama que tinham sofrido uma mastectomia radical, encontraram maiores quantidades de Al na região exterior em comparação com a região interior do peito. Esta descoberta pode ser explicada pela proximidade da região à axila, onde existe maior concentração de antitranspirantes. No entanto, o estudo não conseguiu esclarecer se a presença do Al tinha algum efeito adverso, se a assimetria do conteúdo em Al no peito contribuiu para a incidência desproporcional do cancro no quadrante superior e se o Al determinado tinha origem nos antitranspirantes (Exley *et al.*, 2007).

Em 2011, Darbre e os seus colaboradores, para além de reportarem uma elevada incidência de cancro na mama com origem nas regiões exteriores do peito, ainda verificaram a existência de grandes quantidades de Al nas estruturas do tecido mamário, quantidades estas que eram superiores às encontradas no sangue e no leite. No entanto,

prosseguiu sem explicação se as grandes quantidades de Al tinham qualquer efeito adverso no organismo humano e qual a sua origem (Darbre *et al.*, 2011).

Em 2011, uma exposição crónica ao Al em ratos mostrou provocar alterações na homeostase do ferro (Fe) (Zhang *et al.*, 2011).

Para verificar se a acumulação de Al e Fe no microambiente do peito podiam representar um fator de risco no desenvolvimento de cancro da mama, Mannello e seus colaboradores analisaram os níveis de Al e a homeostase do Fe em amostras de fluído aspirado do mamilo de doentes com cancro da mama e de indivíduos saudáveis. Este fluído é excretado pelas células epiteliais da mama, e por isso reflete o seu microambiente. Neste estudo foram encontradas quantidades superiores de Al em amostras de doentes com cancro da mama às dos indivíduos sem esta patologia. Além disso, a quantidade deste metal no fluído aspirado do mamilo era superior à encontrada no leite e no sangue dos pacientes. Tal facto pode justificar a contribuição dos níveis altos deste metal com efeito estrogénio no desenvolvimento de cancro da mama. De igual modo, foram encontradas quantidades superiores de proteínas combinadas com o Fe, ferritina e transferrina, em fluído aspirado de mamilo de pacientes com cancro da mama. Este estudo sugere que níveis altos de Al e de proteínas envolvidas na homeostase do Fe no fluído aspirado do mamilo podem fornecer novos biomarcadores para identificar mulheres com alto risco de desenvolver cancro da mama. (Mannello *et al.*, 2011).

Em 2013, através de uma técnica mais sensível Rodrigues-Peres e os seus colaboradores observaram concentrações de alumínio semelhantes na região central e exterior da mama em situações com tumores da mama e em tecido normal (Rodrigues-Peres *et al.*, 2013). No mesmo ano House e os seus colaboradores chegaram à mesma conclusão, não observando diferenças no conteúdo de alumínio ao longo de todo o tecido da mama de mulheres com cancro da mama (House *et al.*, 2013).

Poucos estudos epidemiológicos procuraram abordar esta questão, a do uso de antitranspirantes e o risco de este desenvolver cancro da mama (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

Em 2002, um estudo que investigou a possibilidade de relação entre o uso de antitranspirantes e o risco de cancro da mama em mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 74 anos, não provou qualquer associação entre o uso de antitranspirantes e o aumento do risco de cancro da mama (Mirick *et al.*, 2002).

Em 2003, um estudo analisando doentes com cancro da mama conseguiu demonstrar que aqueles que usavam antitranspirantes acompanhados da depilação nas axilas foram diagnosticados com cancro da mama numa idade mais jovem. No entanto, o isolamento destas duas ações não foi associado a uma deteção precoce de cancro da mama (McGrath, 2003).

É de notar a falta de dados acerca da capacidade de penetração dérmica deste metal de modo a estimar a quantidade interna de alumínio após o uso de produtos cosméticos com Al. Desta forma é necessário a realização de mais estudos em humanos para avaliar a exposição humana em condições normais de uso (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

De acordo com a literatura, o Al tem a capacidade de originar instabilidade genómica necessária à carcinogénese e à proliferação de tumores, capacidade de induzir a proliferação e pode interferir com a expressão de genes regulados por estrogénio (Darbre *et al.*, 2013). No entanto, os estudos disponíveis não suportam a hipótese de que o uso de antitranspirantes com alumínio pode provocar o desenvolvimento de cancro da mama ou aumentar o risco de cancro da mama (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

Além do mais, existem fortes dúvidas acerca do papel do Al em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer, Parkinson e na Esclerose Lateral Amiotrófica e da sua toxicidade nos antitranspirantes. Evidências sugerem que este metal é capaz de potenciar o *stress* oxidativo e eventos inflamatórios levando à morte celular. Este elemento quando presente no cérebro acumula-se em regiões sensíveis contribuindo para a patogénese de doenças neurodegenerativas. O Al não tem um papel fisiológico e as consequências tóxicas à sua exposição passam por: desregulação de outros metais essenciais ou iões, deposição de precipitados insolúveis de Al em tecidos frágeis, interações com proteínas e lípidos que resultam em variações conformacionais e

estruturais, agregação e alterações funcionais. O Al exerce uma direta genotoxicidade em células neuronais humanas primárias e induz a neurodegeneração através do aumento da acumulação de ferro e da produção de espécies reativas de oxigénio. Estas ocorrências levam à instabilidade genómica, morte celular e à neurodegeneração (Maya *et al.*, 2016; Pineau *et al.*, 2012a).

Embora o Al seja uma neurotoxina conhecida e haja uma possível ligação entre este e as doenças neurodegenerativas, o seu relacionamento ainda não foi comprovado. (Scientific Committee on Consumer Safety, 2014).

III.2 Tintas de cabelo

As tintas do cabelo são provavelmente um dos cosméticos mais usados, para encobrir cabelo cinzento ou apenas por uma questão de moda. As tintas de cabelo apresentam-se em duas formas: oxidativas (permanentes) e não oxidativas (temporárias e semipermanentes) (Guerra-Tapia e Gonzalez-Guerra, 2014; Kim *et al.*, 2016).

A coloração permanente resulta da mistura de duas formulações inicialmente separadas. Uma delas é constituída por peróxido de hidrogénio e a outra é constituída por uma solução amoniacal com os corantes ou os seus precursores como por exemplo a p-fenilenodiamina (PPD). O amoníaco existente vai abrir a cutícula da fibra capilar de modo a permitir a entrada dos precursores. Estes quando estão no córtex sofrem a oxidação e formam grandes moléculas de coloração que muito dificilmente saem. Deste modo, as permanentes dificilmente são removidas com as lavagens como acontece com as temporárias e semipermanentes (Guerra-Tapia e Gonzalez-Guerra, 2014; INFARMED, 2012).

As tintas temporárias e semipermanentes são constituídas por corantes diretos que não necessitam de reações químicas para transmitir cor. As grandes moléculas formadas nas tintas de cabelo temporárias são incapazes de penetrar na cutícula e por isso este tipo de tinta é removida numa única lavagem (Guerra-Tapia e Gonzalez-Guerra, 2014).

Por outro lado, as tintas semipermanentes são constituídas por agentes alcalinos para além da amónia e por uma quantidade inferior de peróxido de hidrogénio em relação às permanentes. Este tipo de tinta é formado por pequenas moléculas que facilmente entram no córtex e por isso também rapidamente saem do córtex com as lavagens (Guerra-Tapia e Gonzalez-Guerra, 2014).

As tintas de cabelo incluem uma grande variedade de agentes corantes ou precursores, tal como 2,7 naftalenodiol, 2-cloro-p-fenilenodiamina, n-fenil-p-fenilenodiamina, o-aminofenol, p-aminofenol, resorcinol, hidroquinona, m-aminofenol e tolueno-2,5-diamina. Todos estes podem causar reações de alergia de contacto, no entanto, a p-fenilenodiamina (PPD) continua a ser a substância mais implicada na sensibilidade de contacto. As aminas aromáticas, a p-fenilenodiamina (1,4-diaminobenzeno) e o tolueno-2,5-diamina (1,4-diamino-2-metilbenzeno) são substâncias muito importantes nas tintas permanentes devido ao seu baixo peso molecular, à alta capacidade de ligação a proteínas e à grande capacidade de penetração no cabelo. Contudo, estas características fazem deles elementos altamente sensibilizantes (Gupta *et al.*, 2015; Vogel *et al.*, 2017).

As tintas permanentes representam 70-80% dos produtos de coloração presentes no mercado da Europa. Algumas das reações causadas pelo uso de tintas de cabelo envolvem dermatites no couro cabeludo, face, pescoço, pálpebras e mãos. Em casos mais graves pode aparecer vermelhidão e inchaço na cara ou no couro cabeludo. Pode também provocar reações clínicas mais severas que podem variar desde anafilaxia a edemas no couro cabeludo, cara e pálpebras. O couro cabeludo e a pele da barba foram classificadas como sendo as zonas mais frequentemente afetadas pelo uso de tintas, enquanto que as mãos são as zonas mais afetadas nos profissionais de cabeleireiro que não usam luvas adequadas (Gupta *et al.*, 2015).

Em 2005, num estudo que envolveu 400 pacientes que desenvolveram reação positiva ao PPD, observou-se que a zona mais afetada foi a cara e o pescoço (28%), seguida pelas mãos (25%) e 17% dos pacientes tiveram uma dermatite generalizada (Ho *et al.*, 2005).

Num outro estudo com 2939 pacientes europeus de 12 centros clínicos foram realizados testes quanto a reações de contacto a 5 componentes das tintas de cabelo (PPD, m-

aminofenol, p-aminofenol, resorcinol, tolueno-2,5-diamina). Foram encontrados resultados positivos ao PPD em 4,5 % dos pacientes, 2,8 % dos pacientes deram positivo para reações de contacto ao tolueno-2,5-diamina e 0,1% ao resorcinol. Num total, neste estudo encontraram-se 22 profissionais de cabeleireiro, dos quais 19 tiveram eczema nas mãos, 2 eczema na face ou no couro cabeludo e 1 não teve qualquer tipo de reação (Sosted *et al.*, 2013).

A sensibilidade de contacto ao PPD pode tornar-se um problema de saúde prevalente, por isso há necessidade de limitar a sua concentração nos produtos. A União Europeia estabeleceu um máximo de 6% para a concentração do PPD, enquanto que, por exemplo o *Bureau of Indian Standards* estabeleceu um limite de 30 %. No entanto nem todas as empresas cumprem estes padrões sendo necessário uma legislação mais rigorosa. Seria também importante a impressão de cuidados de segurança nos rótulos dos produtos, e a consciencialização dos consumidores para os efeitos adversos destes produtos e para a necessidade de realizar testes de sensibilidade antes de usar estes produtos (Gupta *et al.*, 2015).

III.3 Ftalatos

Os ftalatos, diésteres do ácido ftálico, são compostos químicos usados numa enorme variedade de produtos de consumo incluindo cosméticos e produtos de higiene pessoal. Este tipo de substâncias é encontrado em inúmeros produtos como adesivos, detergentes, sacos de plástico, brinquedos de crianças, embalagens de alimentos, inseticidas, roupa e materiais de construção (Koniecki *et al.*, 2011).

Estes ésteres têm na sua estrutura química um anel benzeno e dois grupos funcionais ésteres ligados por 2 carbonos no anel. É por intermédio da reação entre um álcool e o anidrido ftálico, que se produzem os ftalatos. Os ésteres de ftalato são classificados de acordo com o comprimento da cadeia de carbonos, em ftalatos de alto peso molecular e de baixo peso molecular. Os ftalatos de alto peso molecular são empregues como plastificantes para aumentar a flexibilidade e durabilidade de polímeros rígidos, tais como cloreto de polivinilo. Já os ftalatos de baixo peso molecular, como ftalato de dietil (DEP), ftalato de dibutilo (DBP), ftalato de di-n-butilo (DnBD) e ftalato de dimetil (DMP), são

normalmente usados em adesivos, tintas, solventes, cosméticos e inseticidas (Katsikantami *et al.*, 2016; Koniecki *et al.*, 2011).

Os ftalatos são utilizados como solventes e fixadores em perfumes e como estabilizadores, emulsionantes e lubrificantes em produtos cosméticos (desodorizantes, champôs e hidratantes de pele). O DEP e o DnBP são os ftalatos mais usados em cosméticos e nos produtos de higiene pessoal, aparecendo na composição da maior parte destes produtos (perfumes, desodorizantes, produtos de bebé, champôs, gel de cabelo) (Katsikantami *et al.*, 2016; Koniecki *et al.*, 2011).

Os ftalatos podem ser libertados dos produtos e entrar no organismo humano por várias vias: ingestão de alimentos contendo ftalatos, inalação ou por absorção dérmica quando se aplicam na pele produtos contendo ftalatos. Por exemplo, o ftalato de dietilo (DEP), usado em produtos de higiene pessoal, entra no organismo através de exposição dérmica ou inalatória (perfumes), enquanto que o ftalato de dietil-hexilo, um plastificante, entra no organismo por meio da ingestão devido ao contacto dos alimentos com os ftalatos existentes nas embalagens. Após absorção estes são metabolizados nos seus respetivos monoésteres e depois são excretados nos fluidos biológicos, urina e suor (Parlett *et al.*, 2013).

O DEP é muito usado nos produtos cosméticos e perfumes como fixador e como tal, pode ser facilmente absorvido por inalação e exposição dérmica e chegar à circulação sistémica. Deste modo, a exposição dérmica é a maior via para a absorção de DEP. Vários estudos verificam níveis elevados de metabolitos de DEP e DnBP na urina após exposição dérmica a estes dois ftalatos (Janjua *et al.*, 2008a; Just *et al.*, 2010; Larsson *et al.*, 2014; Parlett *et al.*, 2013).

Vários autores mostraram haver uma associação positiva entre o uso de produtos de cuidados pessoais e perfumes em mulheres com as respetivas concentrações urinárias de MEP, metabolito que determina a exposição ao DEP (Just *et al.*, 2010; Parlett *et al.*, 2013).

Em 2014, Larsson e os seus colaboradores recolheram amostras de urina de 97 crianças e 95 mães com o objetivo de analisar a presença de metabolitos de ftalatos. Os metabolitos de ftalatos foram encontrados em níveis superiores ao limite de deteção em todas as amostras com exceção do metabolito do ftalato dietil-hexilo que foi encontrado em apenas 98 % das amostras de urina das mães. Neste estudo foram encontradas quantidades mais elevadas de metabolitos de ftalatos nas crianças do que nas mães, com exceção para o metabolito do DEP que se encontrava em maior quantidade nas amostras das mães. A análise dos produtos de cuidados pessoais de cada grupo (mães e filhas) mostrou correlações significativas entre os níveis urinários do metabolito do ftalato dietilo (MEP) e o uso de protetor solar entre as mães e o uso de maquiagem de olhos entre as crianças. Em geral, as crianças apresentaram níveis mais elevados de metabolitos de ftalatos na urina do que as mães, com exceção do MEP que está associado ao uso de cosméticos. As crianças geralmente apresentaram níveis mais altos de ftalatos, refletindo o maior consumo de alimentos por kg de peso corporal, mas níveis mais baixos do MEP refletindo o uso mais frequente de produtos para cuidados pessoais e cosméticos por parte das mães (Larsson *et al.*, 2014).

Alguns ftalatos interferem com o sistema endócrino induzindo alguns efeitos tóxicos no desenvolvimento e na reprodução. Como disruptores endócrinos eles imitam o estrogénio e o androgénio, provocam uma superestimulação, ligam-se ao recetor e bloqueiam a ligação das hormonas (Howdeshell *et al.*, 2008; Katsikantami *et al.*, 2016; Martino-Andrade e Chahoud, 2010).

Pelo contrário o DEP, muito usado em perfumes, não apresenta qualquer atividade hormonal nem outra toxicidade significativa (Howdeshell *et al.*, 2008; Koniecki *et al.*, 2011; Nohynek *et al.*, 2013).

Na União Europeia o uso de alguns ftalatos nos produtos cosméticos está proibido, como é o caso do Ftalato de dibutilo, Ftalato de dietil-hexilo, Ftalato de butilbenzilo, entre outros (Regulamento CE nº1223, 2009).

Em vários estudos de avaliação de segurança, conclui-se que o DEP é uma substância com um baixo nível de toxicidade. Testes de irritação e sensibilização dérmica em seres

humanos e animais mostraram que o seu uso em cosméticos é seguro nas concentrações permitidas (Scientific Committee on Cosmetics and Non Food Products, 2002).

III.4 Conservantes

III.4.1 Parabenos

Os parabenos, ésteres do ácido para-hidroxibenzóico, são os aditivos mais frequentemente usados como conservantes, devido às suas propriedades fungicidas e bactericidas. Além disso são incolores, inodoros, baratos e não se acumulam no organismo. São quatro os parabenos mais usados o metil, etil, propil e butilparabeno, que são empregues nos produtos em separado ou na forma de mistura com outros conservantes com o objetivo de aumentar a sua eficácia. Combinados com outros conservantes, os parabenos diminuem o crescimento microbiano protegendo deste modo o consumidor e o produto. Uma combinação de vários conservantes permite a redução de parabenos usados em cada produto e por isso diminuir qualquer risco que possa estar associado (Juhasz e Marmur, 2014; Sasseville *et al.*, 2015; Witorsch e Thomas, 2010; Yim *et al.*, 2014).

Dadas as propriedades dos parabenos, eficácia, custo e a facilidade de biodegradação, eles são usados tanto em produtos de higiene pessoal como em alimentos. Nos anos 2000 esta classe de conservantes foi encontrada em mais de 90 % dos produtos cosméticos. As formas metil e etil são as mais utilizadas e mais seguras e por isso são as mais frequentemente encontradas nas formulações cosméticas. Quando aplicados na pele os parabenos são facilmente hidrolisados a ácido para-hidroxibenzóico por carboxilesterases de queratinócitos, enquanto que os parabenos ingeridos são metabolizados por esterases intestinais e hepáticas (Castelain e Castelain, 2012; Sasseville *et al.*, 2015; Yim *et al.*, 2014).

Os parabenos não são irritantes nem sensibilizantes para a maior parte da população humana. O primeiro caso de dermatite de contacto a parabenos, publicado na Dinamarca em 1940, deveu-se a uma alergia de contacto de uma mulher ao etilparabeno encontrado na formulação do seu creme fungicida. Em 1996, foi reportado o primeiro caso

americano. A sensibilização aos parabenos pode ocorrer, no entanto, a probabilidade é mais alta quando se trata de uma pele danificada (Yim *et al.*, 2014).

O aparecimento de pesquisas nas décadas seguintes, confirmando o potencial sensibilizador dos parabenos, levou à rejeição destes produtos pela população. Com isto, as indústrias farmacêuticas e cosméticas eliminaram os parabenos das suas formulações e introduziram novos conservantes para substituir os parabenos, tal como os libertadores de formaldeído e as isotiazolinonas. Esta substituição não foi benéfica, uma vez que os conservantes introduzidos não eram tão bem conhecidos e estudados e estiveram na origem de vários casos de alergias de contacto (Deza e Gimenez-Arnau, 2017).

Em 2011, um estudo com 204 produtos cosméticos existentes no mercado sueco detetou a presença de parabenos em 44 % dos produtos, enquanto que os libertadores de formaldeído foram encontrados em 25 % e as isotiazolinonas em 23 % dos produtos cosméticos (Yazar *et al.*, 2011).

Na União Europeia os parabenos podem ser usados nos produtos cosméticos sozinhos em concentrações até 0,4 % ou em combinação com outros ésteres numa concentração até 0,8 %. No entanto, em 2014 a CE limitou a concentração do propilparabeno e butilparabeno passando de 0,4 % quando usados individualmente e 0,8 % quando misturados com outros ésteres, para 0,14 % nos dois casos. Para além disso foi proibido o seu uso em produtos não enxaguados usados para a zona coberta pelas fraldas em crianças com menos de 3 anos, uma vez que a ocorrência de irritações cutâneas e oclusão podem conduzir a uma maior penetração do que a pele intacta. No mesmo ano a CE proibiu outros cinco parabenos: o isopropilparabeno, o isobutilparabeno, o fenilparabeno, o benzilparabeno e o pentilparabeno devido à falta de dados necessários para a sua reavaliação (Comissão Europeia, 2014c).

Nos últimos anos, a segurança dos parabenos foi posta em causa devido à sua fraca atividade estrogénica. Vários estudos realizados levantaram suspeitas da relação dos parabenos com o desenvolvimento de cancro da mama e com a infertilidade masculina. Em 1998 um estudo mostrou que os parabenos possuíam uma fraca atividade estrogénica, uma vez que se conseguiam ligar ao recetor estrogénico uterino de roedores e

conseguiram aumentar a expressão de genes regulados por estrogénios em células de leveduras. Além do mais foi demonstrado que a atividade estrogénica é diretamente proporcional com o comprimento da cadeia lateral alquilo do parabeno, de modo que o metilparabeno é o menos estrogénico e o butilparabeno é o parabeno mais potente, sendo 10000 vezes menos potente que o 17 beta-estradiol (estrogénio presente no organismo humano) (Routledge *et al.*, 1998).

Em 2001, Darbre e os seus colaboradores colocaram a hipótese da crescente incidência de cancro da mama estar relacionada com a exposição aos agentes antitranspirantes. Argumentaram com o facto de haver um aumento da incidência de cancro na mama paralelo ao aumento do uso de antitranspirantes e desodorizantes, uma alta incidência de cancro da mama no quadrante superior exterior do peito, perto do local onde são aplicados os produtos cosméticos e uma maior prevalência de cancro da mama esquerda, devendo-se ao facto de as pessoas destras aplicarem maior quantidade de produto no lado esquerdo. Os parabenos e outros ingredientes dos produtos usados nas axilas apresentam atividade estrogénica e sendo os parabenos lipófilos, estes podem penetrar na pele e acumular-se nos tecidos incluindo a gordura. Tudo isto sugeriu a existência de uma relação entre os produtos cosméticos aplicados nas axilas e o cancro da mama (Darbre, 2001).

Mais tarde, em 2008, foi publicada uma extensa revisão acerca da toxicologia dos parabenos. Nesta revisão os autores citaram os resultados de vários estudos realizados *in vitro* e *in vivo* que avaliavam a atividade estrogénica dos químicos em questão. Dos 25 ensaios *in vitro* de ligação ao recetor de estrogénio apenas 1 mostrou resultados negativos, enquanto que dos 30 ensaios *in vivo* 7 mostraram resultados negativos (Darbre e Harvey, 2008).

Repetidas exposições por muitos anos, principalmente em grupos de risco como bebés e crianças, podem levar a perturbações endócrinas e a desenvolvimentos de cancros. Embora os parabenos tenham uma atividade estrogénica fraca *in vitro* e *in vivo*, são necessários mais estudos em humanos. Os estudos já realizados são insuficientes para estabelecer uma causalidade entre a exposição de parabenos através dos cosméticos e o cancro da mama. A distribuição dos parabenos nos tecidos é desconhecida bem como os efeitos de uma exposição a longo prazo (Sasseville *et al.*, 2015).

Em suma, não existe evidência científica que levante preocupações quanto à segurança na utilização dos parabenos autorizados nas concentrações permitidas.

III.4.2 Formaldeído

O formaldeído, aldeído mais simples, também designado de metanal é um gás incolor com um cheiro forte característico. O formaldeído é gerado pela combustão incompleta de gasolina, madeira, tabaco e carvão (Yim *et al.*, 2014).

Este pode aparecer como formaldeído livre, formaldeído doado por conservantes libertadores de formaldeído e por último resinas de formaldeído. O formaldeído livre e os conservantes libertadores de formaldeído são usados não só em produtos domésticos, como detergentes e cosméticos, mas também em produtos industriais, tais como tintas, lacas e desinfetantes (Thyssen *et al.*, 2007). Uma vez que este composto é incorporado numa grande variedade de produtos a sua exposição torna-se difícil de estimar.

No produto final há várias fontes de formaldeído, em que algumas delas podem ser consideradas “ocultas”. Este pode ser encontrado como (de Groot *et al.*, 2009):

- Ingrediente ativo: conservante;
- Libertado pelos libertadores de formaldeído usados como conservantes;
- Excesso de formaldeído para sintetizar o libertador;
- Formaldeído empregue para preservação das matérias primas usados no produto;
- Formaldeído usado para esterilizar recipientes que armazenam as matérias-primas ou o produto final;
- Formaldeído libertado pelos materiais de embalagem.

É um sensibilizador de contacto muito conhecido tanto em produtos de consumo como em ambiente ocupacional, e está entre os conservantes mais problemáticos (Deza e Gimenez-Arnau, 2017). O uso deste conservante aumentou nos anos 1940-1960 devido ao seu baixo custo e sua alta eficácia. Em 1950 foi observado um pico de casos de alergia

de contacto ao formaldeído causados pela exposição cutânea a cosméticos e acabamentos têxteis com esta substância (Deza e Gimenez-Arnau, 2017; Thyssen *et al.*, 2007).

Nos últimos anos a utilização de formaldeído diminuiu devido à publicidade negativa do seu potencial efeito carcinogénico e este foi substituído por outros compostos, como os libertadores de formaldeído (tabela 1). No entanto, este pode ainda ser encontrado em alguns champôs, produtos de cabelo e endurecedores de unhas (Yim *et al.*, 2014).

Tabela 1: Libertadores de formaldeído (denominação no glossário comum de ingredientes)

| |
|---|
| 2- Bromo-2-nitropropane-1,3-diol (Bronopol) |
| 5-Bromo-5-nitro-1,3-dioxane |
| Benzylhemiformal |
| Diazolinidyl urea |
| Dimethyloldimethyl hydantoin |
| Imidazolidinyl Urea |
| Quartenium 15 |
| Sodium hydroxymethylglycinate |

Um estudo entre 2009 e 2012 mostrou uma taxa de sensibilização para o formaldeído de cerca de 1 % e para os libertadores de formaldeído de 1% ou menos na Europa (Gimenez-Arnau *et al.*, 2017). Estas taxas de sensibilização podem ser explicadas pela utilização regulamentada destes conservantes na Europa, onde a concentração máxima de formaldeído permitida para cosméticos é 0,2% (200ppm) e para produtos de higiene oral é de 0,1%. Além do mais, todos os produtos que contenham formaldeído ou substâncias do Anexo V do Regulamento CE nº1223/2009 e que libertem formaldeído devem mencionar obrigatoriamente na rotulagem a advertência < contém formaldeído > quando a sua concentração no produto final exceder 0,05% (500 ppm) cosmético (Regulamento CE nº1223, 2009).

Segundo Hauksson e os seus colaboradores a concentração permitida pela União Europeia é suficiente para provocar uma dermatite de alergia de contacto quando usados por indivíduos alérgicos ao formaldeído em pele saudável e mais, quando usado em concentrações baixas (10-40 ppm) pode piorar uma situação de dermatite num paciente alérgico ao formaldeído (Hauksson *et al.*, 2016).

Visto que o formaldeído pode estar no produto sem ser declarado no rótulo, é de extrema importância que os produtos usados por indivíduos alérgicos ao formaldeído sejam previamente analisados (Deza e Gimenez-Arnau, 2017).

III.4.3 Isotiazolinonas

As isotiazolinonas são substâncias químicas orgânicas heterocíclicas com atividade antimicrobiana. Este grupo inclui dois potentes alérgenos e sensibilizadores de contacto, a Metilisotiazolinona (MI) e Metilcloroisotiazolinona (MCI) (Deza e Gimenez-Arnau, 2017).

A mistura MCI/MI foi a primeira forma de isotiazolinonas introduzida nos produtos cosméticos como conservantes em 1980 e foi responsável por um grande número de alergias nessa época. Com vista à diminuição dessas alergias, a Metilisotiazolinona foi sendo introduzida como agente único para substituir a mistura MCI/MI. Contudo, a MI quando usada sozinha é menos eficaz que a MCI e por isso é necessária uma maior concentração para ter uma utilização eficaz nos produtos cosméticos (Deza e Gimenez-Arnau, 2017).

Um estudo de sensibilização para a mistura MCI/MI e MI entre janeiro de 1980 e março de 2013 verificou picos de casos de sensibilização a estas substâncias nos períodos de 1998-2005 e mais tarde entre 2009-2013. Dos 8705 pacientes testados à mistura MCI/MI, 222 (2,55%) estavam sensibilizados. Em relação à MI 21 (5,19%) dos 404 testados à MI apresentaram sensibilização a esta substância. Dos casos de sensibilização à mistura 75,67 % tiveram origem em cosméticos enquanto que nos casos de sensibilização à MI todos tinham como causa os cosméticos (de Unamuno *et al.*, 2014).

Os resultados de um outro estudo entre 2009-2012 permitiram concluir que os conservantes mais importantes, de acordo com a frequência de sensibilização eram as isotiazolinonas: Metilisotiazolinona (MI) e a mistura Metilcloroisotiazolinona/Metilisotiazolinona (MCI/MI) com prevalências de alergia de contacto de 4,5% - 4,9% e 3,3% - 4,1% respetivamente (Gimenez-Arnau *et al.*, 2017).

Entre 2012 e 2014, 703 pacientes detetados com uma possível dermatite de contacto alérgica foram testados quanto à sensibilização à MI e à formulação combinada MCI/MI. Verificou-se que 57 pacientes tiveram uma alergia de contacto à MI e à mistura MCI/MI. Dos 57 casos, 35 das reações deviam-se à MI e apenas 5 à mistura de isotiazolinonas. Todos estes casos tiveram origem em cosméticos, sabonetes, produtos de limpeza como toalhas húmidas e produtos capilares (Yu *et al.*, 2016).

De acordo com os estudos apresentados anteriormente, a sensibilização à MI é um problema crescente na Europa principalmente na sensibilização das crianças causada por papel higiénico húmido ou toalhetes húmidos ou produtos cosméticos (Chang e Nakrani, 2014).

Em 2015, com o objetivo de diminuir o risco e a incidência de alergias cutâneas a estes conservantes, a CE proibiu a comercialização de produtos não enxaguados, como os cremes corporais com a mistura MCI/MI, permitindo apenas a utilização desta mistura em champôs e géis de banho com uma concentração máxima de 0,0015 %, com uma relação de 3:1 de MCI/MI (Comissão Europeia, 2014b).

Desde 6 de julho de 2017 a MI foi autorizada pela CE como conservante apenas em produtos cosméticos enxaguáveis, com uma concentração máxima de 0,01 % (100 ppm) (Comissão Europeia, 2016).

III.4.4 Triclosan

O Triclosan [5-Cloro-2-(2,4-diclorofenoxi)fenol] é um antibacteriano de largo espectro sintético e lipossolúvel frequentemente usado como antisséptico, desinfetante e

conservante em vários produtos de consumo incluindo cosméticos e produtos de limpeza doméstica (Dinwiddie *et al.*, 2014; Fang *et al.*, 2010).

Na União Europeia é autorizada a sua utilização como conservante em produtos cosméticos como pastas dentífricas, sabonetes de mãos, sabonetes corporais/geles de banho, desodorizantes (que não se apresentem na forma de aerossol), pós faciais e cremes corretores e produtos para limpeza das unhas das mãos e dos pés antes da aplicação de unhas artificiais numa concentração até 0,3 % e em produtos para lavagem bucal até 0,2 % (Comissão Europeia, 2014a).

Nos últimos anos, o triclosan tem sido muito usado em produtos de consumo. Na UE cerca de 85 % do volume total de triclosan é usado em produtos de higiene pessoal, comparado com os 5 % nos têxteis e 10 % em plásticos e materiais que entram em contacto com os alimentos (Scientific Committee on Consumer Safety, 2010).

A maioria destes produtos são retirados com água e por isso o triclosan segue para as águas residuais. A alta eficiência das estações de tratamento de águas residuais não assegura uma completa remoção do triclosan, de modo que uma pequena percentagem de triclosan é descarregada em águas recetoras como por exemplo o sistema fluvial (Dann e Hontela, 2011). A elevada produção de triclosan juntamente com a sua utilização numa multiplicidade de produtos contribui para a sua acumulação no ambiente (Fang *et al.*, 2010).

Como se trata de um ingrediente muito utilizado em produtos de higiene pessoal como pasta dos dentes, sabonetes e desodorizantes a absorção de triclosan pode ocorrer através da mucosa oral, trato gastrointestinal e da pele (Dinwiddie *et al.*, 2014).

A exposição repetida a produtos que contém triclosan leva à sua absorção e consequentemente a uma circulação sistémica crónica de triclosan no organismo humano (Allmyr *et al.*, 2008). No organismo humano, a excreção urinária aumenta logo após a exposição e a maior porção de triclosan é excretado nas primeiras 24 horas (Fang *et al.*, 2010; Sandborgh-Englund *et al.*, 2006). Além de ser encontrado na urina, alguns estudos

detetaram a presença de triclosan no leite materno e no plasma (Allmyr *et al.*, 2006; Dayan, 2007; Sandborgh-Englund *et al.*, 2006).

O potencial de triclosan para atuar como um desregulador endócrino tem sido avaliado. Alguns estudos sugerem efeitos reprodutivos, efeitos no desenvolvimento e efeitos de desregulação endócrina (Paul *et al.*, 2010; Paul *et al.*, 2012; Witorsch, 2014). Alguns estudos mostram ainda que o triclosan é um fraco androgénio (Foran *et al.*, 2000) e estrogénio (Gee *et al.*, 2008; Witorsch, 2014; Yueh e Tukey, 2016).

Estudos *in vivo*, com o objetivo de avaliar os efeitos do triclosan na função tiroideia demonstraram haver uma diminuição da hormona T4 (tiroxina) no soro após administração oral de triclosan (Axelstad *et al.*, 2013; Paul *et al.*, 2012; Zorrilla *et al.*, 2009). Esta diminuição de tiroxina é designada por hipotiroxinemia (disfunção tiroideia). Quando a hipotiroxinemia ocorre em períodos críticos de desenvolvimento neurológico como por exemplo durante a gestação, podem ocorrer efeitos permanentes como deficiências motoras e sensoriais no feto (Paul *et al.*, 2010).

No entanto, Allmyr e seus colaboradores demonstraram, em 12 humanos adultos, que uma exposição diária ao triclosan por intermédio do uso de uma pasta dos dentes com triclosan durante 14 dias não induziu em alterações nas hormonas tiroideias (Allmyr *et al.*, 2006). Ao longo de 5 anos, num ensaio clínico duplamente cego realizado em 132 indivíduos, foram comparados os efeitos do uso de uma pasta dos dentes com 0,3 % de triclosan e o uso de uma pasta dos dentes placebo. Concluíram, tal como anteriormente, que a exposição ao triclosan não tinha qualquer consequência na função da tiroide (Cullinan *et al.*, 2012).

O triclosan não é conhecido como um sensibilizador da pele. Estudos em animais comprovaram a sua incapacidade para provocar efeitos na pele. Com o objetivo de avaliar o potencial de sensibilização do triclosan, foi realizado um estudo em 275 indivíduos com eczemas crónicos (dermatite alérgica de contacto, dermatite irritante de contacto, eczema atópico, eczema numular). Neste estudo apenas 2 indivíduos desenvolveram uma reação positiva ao triclosan e 4 a produtos à base de triclosan. Os resultados do estudo

confirmaram que este ingrediente é bem tolerado e tem um potencial sensibilizador muito fraco mesmo em indivíduos de alto risco afetados com eczemas (Schena *et al.*, 2008).

Com o objetivo de avaliar a imunotoxicidade induzida pela exposição dérmica ao triclosan, Anderson e os seus colaboradores demonstraram que todos os animais de um estudo, após exposição a diferentes concentrações (0,75- 3,0%) de triclosan não apresentaram sinais de irritação ou de inflamação na pele nem alterações no seu peso corporal. Embora caracterizado como um químico não sensibilizador, o triclosan apresentou aptidão para induzir a estimulação do sistema imune através do aumento de células T, células dendríticas, células NK e células B. Além deste aumento, foi notório o aumento do peso do fígado e do número de plaquetas dos animais com a exposição ao triclosan (Anderson *et al.*, 2016). Já em 2009, uma outra equipa científica tinha demonstrado efeitos no fígado, nomeadamente o aumento do seu peso após exposição oral ao triclosan (Zorrilla *et al.*, 2009). Estas conclusões colocam o fígado como um potencial alvo do triclosan.

Apesar da crescente pesquisa sobre os efeitos que o triclosan pode provocar na saúde humana, continuam a haver muitas incertezas relativamente às concentrações seguras para os humanos. A deteção de triclosan em níveis significativos na urina, plasma e leite materno nas populações, mostra o potencial para todos os seres humanos estarem expostos ao triclosan. A exposição ao triclosan pode provocar alguns efeitos negativos como: diminuição da função tiroideia, carcinogénese do fígado, distúrbios endócrinos, distúrbios no desenvolvimento e *stress* oxidativo. No entanto, nem todos estes efeitos foram comprovados com recurso a estudos em humanos, estando apenas comprovados em animais. De qualquer forma, todas estas suspeitas juntamente com capacidade de bioacumulação do triclosan sugerem que as implicações desta exposição para a saúde humana devem ser cuidadosamente avaliadas (Yueh e Tukey, 2016).

Em jeito de conclusão aos conservantes, vários estudos e revisões bibliográficas demonstram que esta classe de ingredientes em conjunto com as fragâncias são os principais responsáveis pela indução de dermatites de alergia de contacto (Aschenbeck e Warshaw, 2017; Chow *et al.*, 2013; Davies e Johnston, 2011; Schnuch *et al.*, 2011; Zukiewicz-Sobczak *et al.*, 2013).

Os conservantes maioritariamente empregues nos produtos cosméticos são os parabenos, os libertadores de formaldeído, isotiazolinonas e os compostos orgânicos de mercúrio, como o timerosal (Zukiewicz-Sobczak *et al.*, 2013).

Vários estudos demonstram que entre os conservantes empregues, os responsáveis pela maioria das reações alérgicas são o formaldeído, os libertadores de formaldeído (Quaternium-15, Diazolidinyl Urea, Imidazolidinyl Urea), Iodopropynyl butylcarbamate e as isotiazolinonas (Aschenbeck e Warshaw, 2017; Chow *et al.*, 2013; Davies e Johnston, 2011; Schnuch *et al.*, 2011; Yim *et al.*, 2014).

III.5 Filtros UV

Os filtros ultravioleta (UV) são substâncias químicas que tem a capacidade de absorver ou refletir a luz UV na faixa ultravioleta A e B com determinados comprimentos de onda. Os filtros solares são capazes de proteger a pele da exposição direta à radiação UV prejudicial (Wang *et al.*, 2016).

Com o objetivo de proteger o corpo humano, os filtros solares são adicionados não só aos protetores solares como também a produtos de higiene pessoal tais como: produtos de cuidados de pele, batons, produtos de cuidados de cabelo e maquilhagem (Klimova *et al.*, 2015). Muitos dos filtros solares são também adicionados aos plásticos, têxteis e outros produtos industriais para evitar danos induzidos pela radiação UV (Hojerova *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2016).

Os filtros solares podem ser divididos em filtros orgânicos (ou químicos) e inorgânicos (ou físicos). Os filtros orgânicos são capazes de absorver a radiação UV por intermédio de reações químicas, enquanto que os inorgânicos refletem a radiação UV que incide sobre a pele (Gilbert *et al.*, 2013). Atualmente, na UE existem 27 filtros solares para radiações UV autorizados nos produtos cosméticos.

Durante muito tempo, a atenção direcionava-se para a eficácia dos filtros UV em minimizar os danos induzidos pela radiação. Hoje em dia a sua segurança e o seu uso são colocados em questão. No entanto, deve ser salientado que a autorização para inclusão de

novos filtros solares no mercado é acompanhada por uma prévia e rigorosa avaliação de segurança (Klimova *et al.*, 2015).

Embora alguns filtros solares sejam usados há vários anos, há filtros em que a sua segurança e perfil toxicológico não estão ainda bem claros. Particularmente, há um aumento de preocupação em volta da exposição aos filtros orgânicos como a Benzofenona-3, ao 3-Benzilideno cânfora e ao 4-Metilbenzilideno-cânfora (Heurung *et al.*, 2014b; Klimova *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016).

Os filtros UV são destinados à aplicação externa na pele. Para que sejam realmente eficazes estes devem aderir o máximo possível à pele funcionando como uma película protetora. No entanto, de modo a evitar a sua toxicidade para a saúde humana eles devem permear o mínimo possível, isto é, devem ficar à superfície da pele para protege-la dos danos da radiação solar e nenhuma quantidade de filtro solar deve ser acumulada na pele viável e ficar disponível na corrente sanguínea (Klimova *et al.*, 2015).

Alguns estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que há filtros solares que são absorvidos pela pele e depois metabolizados dentro do organismo e finalmente excretados. Este processo pode desencadear alguns efeitos locais adversos como dermatites e alguns efeitos sistémicos como atividade mutagénica e estrogénica (Heurung *et al.*, 2014b; Klimova *et al.*, 2015; Ozaez *et al.*, 2013).

III.5.1 Filtros solares orgânicos

Tabela 2: Filtros solares orgânicos autorizados na UE

| Denominação no glossário comum de ingredientes | Concentração máxima autorizada na UE |
|---|---|
| PABA | 5 % |
| Benzophenone-3 | 10 % |
| Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid | 8 % (em ácido) |
| Butyl Methoxydibenzoylmethane | 5 % |
| Octocrylene | 10 % (em ácido) |
| Ethylhexyl Methoxycinnamate | 10 % |
| 4-Methylbenzylidene Camphor | 4 % |
| Ethylhexyl Salicylate | 5 % |
| Ethylhexyl Triazone | 5 % |
| Homosalate | 10 % |
| Camphor Benzalkonium Methosulfate | 6 % |
| Terephthalylidene Dicamphor Sulfonic Acid | 10 % (em ácido) |
| Benzylidene Camphor Sulfonic Acid | 6 % (em ácido) |
| Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphor | 6 % |
| PEG-25 PABA | 10 % |
| Isoamyl p-Methoxycinnamate | 10 % |
| Drometrizole Trisiloxane | 15 % |
| Diethylhexyl Butamido Triazone | 10 % |
| Ethylhexyl Dimethyl PABA | 8 % |
| Benzophenone-4, Benzophenone-5 | 5 % (em ácido) |
| Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol | 10 % |
| Disodium henyl Dibenzimidazole Tetrasulfonate | 10 % (em ácido) |
| Polysilicone-15 | 10 % |
| Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate | 10 % |
| Tris-biphenyl triazine | 10 % |

Os filtros solares orgânicos são muito frequentemente usados devido à sua alta eficácia em filtrar os raios UV sem deixar marcas brancas na pele. Permitem a obtenção de protetores solares mais leves e mais agradáveis do que aqueles que são formulados com filtros UV inorgânicos. Normalmente associam-se a outros filtros orgânicos ou filtros inorgânicos para obtenção de um fator de proteção solar suficiente. No entanto, alguns destes filtros solares apresentam desvantagens. Alguns são fotossensíveis e decompõem-se com a luz UV, produzindo radicais livres e derivados tóxicos acabando por perder a sua eficácia de filtro solar. Estes filtros solares são normalmente conhecidos pelas suas propriedades alergénicas e pela sua capacidade de originarem dermatites de contacto fotoalérgicas (Gilbert *et al.*, 2013).

Os intermediários reativos dos filtros solares fotossensíveis entram em contacto direto com a pele e podem posteriormente comportar-se como foto oxidantes promovendo a fototoxicidade ou reações fotoalérgicas, perdendo a sua eficácia na proteção contra os danos das radiações UV (Gaspar *et al.*, 2013; Gilbert *et al.*, 2013; Karlsson *et al.*, 2009).

A fototoxicidade é uma resposta tóxica a uma substância que é aplicada no corpo e é provocada pela exposição à luz ou então induzida por irradiação da pele após uma substância ter sido administrada sistemicamente. Estas reações são semelhantes a reações primárias, uma vez que podem ser provocadas após uma única exposição (Gaspar *et al.*, 2013).

A dermatite de contacto fotoalérgica é causada pela interação da radiação UV com um composto químico que leva à formação de um hapteno ou antigénio, desencadeando uma reação de hipersensibilidade, ou seja, a exposição à luz transforma o composto químico inerte em alergénio (Gaspar *et al.*, 2013; Martins e Reis, 2011). Em 2010, os filtros solares juntamente com os antimicrobianos foram considerados os principais responsáveis pelas dermatites de contacto fotoalérgica (Victor *et al.*, 2010).

Dentro dos filtros solares orgânicos, o octocrileno, a benzofenona-3 e a avobenzona foram considerados os maiores causadores de casos de dermatite de contacto fotoalérgica (European Multicentre Photopatch Test Study, 2012; Kerr e Ferguson, 2010).

A avobenzona (butyl methoxydibenzoylmethane) é um dos filtros UVA mais utilizados em protetores solares, e é bem conhecida pela sua fotoinstabilidade. A exposição da avobenzona à radiação leva à sua degradação e por conseguinte à formação de 2 compostos altamente sensibilizadores da pele. Deste modo, as reações fotoalérgicas e citotóxicas da avobenzona devem estar associadas aos produtos resultantes da sua degradação (Afonso *et al.*, 2014; Karlsson *et al.*, 2009).

Muitas estratégias têm sido estudadas com o objetivo de combater a instabilidade da avobenzona. É conhecido que associação da avobenzona com o octocrileno melhora a sua instabilidade à radiação. O octocrileno é o mais eficaz a estabilizar a avobenzona, no entanto esta incorporação nos protetores solares tem custos elevados e tem uma grande dificuldade associada (Afonso *et al.*, 2014).

O octocrileno foi também considerado um dos filtros orgânicos mais fotoalérgicos (European Multicentre Photopatch Test Study, 2012). No entanto, ao contrário de outros filtros solares orgânicos, o octocrileno parece manter as suas capacidades de filtro solar após exposição à radiação e manter a estabilidade de outros filtros orgânicos quando associados numa formulação (Afonso *et al.*, 2014; Gilbert *et al.*, 2013).

Em 2006, Hanson e os seus colaboradores chegaram à conclusão que o octocrileno após exposição à radiação UV é capaz de produzir espécies reativas de oxigénio em queratinócitos da epiderme humana (Hanson *et al.*, 2006). Uma vez que alguns filtros orgânicos tem a aptidão para penetrar no estrato córneo, dada a similaridade de estruturas entre estes e o octocrileno torna-se possível que o octocrileno tenha também capacidade para penetrar na pele (Gilbert *et al.*, 2013; Hanson *et al.*, 2006; Klimova *et al.*, 2015). Consequentemente, após penetrar na pele o octocrileno pode produzir espécies reativas de oxigénio nas células da epiderme humana após exposição à radiação UV (Hanson *et al.*, 2006). Por esta razão é importante desenvolver outras estratégias para estabilizar a avobenzona (Afonso *et al.*, 2014).

As benzofenonas são também muito usadas nos cosméticos para proteger a pele de radiação UVA e UVB. (Wang *et al.*, 2016; Watanabe *et al.*, 2015). A Benzofenona-3 (2-hidroxi-4-metoxibenzofenona), também conhecida por oxibenzona é uma das

benzofenonas autorizadas na UE para utilização em cosméticos, e a concentração máxima permitida foi alterada recentemente de 10 % para 6 %. No entanto, quando o objetivo da aplicação da benzofenona-3 (BF-3) é proteger a formulação do produto a sua concentração não pode ser superior a 0,5 % (Comissão Europeia, 2017).

A BF-3 é altamente lipossolúvel e a maior via de exposição a esta substância é por absorção dérmica devido ao seu grande uso em produtos cosméticos (Liao e Kannan, 2014; Watanabe *et al.*, 2015). Vários autores demonstraram que a BF-3 é capaz de passar a pele em quantidades significativas (Klimova *et al.*, 2015; Liao e Kannan, 2014; Watanabe *et al.*, 2015).

A maior via de excreção de BF-3 é a urina, no entanto vários estudos demonstraram também a presença de BF-3 no sangue e no leite materno (Calafat *et al.*, 2008; Dewalque *et al.*, 2014; Janjua *et al.*, 2004; Sarveiya *et al.*, 2004; Schlumpf *et al.*, 2010; Xue *et al.*, 2015). Estes resíduos de BF-3 para além de estarem presentes no organismo humano foram também detetados no ambiente como águas residuais, lagos e até em peixes tornando a BF-3 um potencial contaminante ambiental (Balmer *et al.*, 2005; Gago-Ferrero *et al.*, 2013).

A preocupação à volta da BF-3 surgiu principalmente após terem sido relatados casos de dermatite de contacto alérgica e fotoalérgica e estudos que demonstravam a absorção sistémica da BF-3 em seres humanos após aplicação dérmica (Janjua *et al.*, 2004; Janjua *et al.*, 2008b; Lim *et al.*, 2017; Sarveiya *et al.*, 2004). Esta absorção tornou-se preocupante devido à potencial atividade da BF-3 como desregulador endócrino relatada em estudos com animais (Lim *et al.*, 2017).

As benzofenonas são dos filtros solares que causam mais reações de dermatite de contacto alérgica e fotoalérgica, e dentro desta classe a BF-3 foi considerada o alérgeno mais comum (Heurung *et al.*, 2014a). Em 2014, a BF-3 foi a responsável pela eleição das benzofenonas como alérgenos do ano pela Sociedade Americana de Dermatite de Contacto (Heurung *et al.*, 2014b).

Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm descrito os efeitos de desregulação endócrina causados pela BF-3. O primeiro estudo sobre os efeitos biológicos da BF-3 foi publicado por Schlumpf e seus colaboradores onde se demonstrou *in vitro* que a exposição à BF-3 levou a um aumento no peso do útero em ratos imaturos através da ativação dos recetores de estrogénios alfa e beta e *in vivo* um aumento na atividade do recetor de estrogénio em células de cancro da mama causando um aumento da proliferação celular (Schlumpf *et al.*, 2001; Schlumpf *et al.*, 2004b; Warshaw *et al.*, 2013). No entanto, Inselman e os seus colaboradores não encontraram qualquer associação entre a exposição à BF-3 e alterações no sistema reprodutivo de ratos (Nakamura *et al.*, 2015).

A BF-3 mostrou não ter atividade agonista para com o recetor androgénico, no entanto apresentou ter atividade antiandrogénica *in vitro* (Kunz e Fent, 2006; Ma *et al.*, 2003; Molina-Molina *et al.*, 2008).

Dos vários estudos realizados em humanos, quatro mostraram associações significativas entre a exposição à BF-3 e efeitos no sistema reprodutivo. Tang e os seus colaboradores realizaram um estudo em 567 mulheres grávidas para avaliar os efeitos da exposição pré-natal a compostos fenólicos, como a BF-3, no peso e comprimento do bebé ao nascer e na idade gestacional. Mulheres com maior concentração de BF-3 na urina tiveram uma redução da idade gestacional em relação às mulheres com menor concentração de BF-3. Contudo, não houve qualquer associação entre as concentrações de BF-3 e o peso e comprimento ao nascer (Tang *et al.*, 2013).

Philippat e os seus colaboradores num estudo com 191 mulheres que deram à luz rapazes encontraram uma associação entre as concentrações de BF-3 na urina das mães e um aumento no peso do bebé ao nascer. Em 2012 foram encontradas associações semelhantes. Altas concentrações de BF-3 estavam associadas a um aumento no peso do bebé ao nascer (Philippat *et al.*, 2012).

Num estudo que incluía 404 mulheres no terceiro trimestre de gravidez concluiu-se que altas concentrações de BF-3 estavam associadas a diminuições no peso de raparigas e a um aumento no peso dos rapazes (Wolff *et al.*, 2008). Os resultados destes estudos

sugerem que a exposição à BF-3 está associada à toxicidade reprodutiva em humanos, no entanto o seu significado clínico não está bem claro (Ghazipura *et al.*, 2017).

Os derivados de cânfora, tal como o 4-Metilbenzilideno-cânfora (4-MBC) e a 3-Benzilideno cânfora (3-BC) são altamente eficazes contra as radiações UVB. Visto serem compostos muito lipofílicos, estes podem ser absorvidos com facilidade após contacto direto com a pele. Uma vez atravessada a pele, estes compostos conseguem chegar à circulação sistémica e depois são eliminados na urina (Janjua *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2016).

Estes dois compostos têm mostrado efeitos de desregulação endócrina, afetando o desenvolvimento e a reprodução em diversos organismos (Hofkamp *et al.*, 2008; Schlumpf *et al.*, 2008).

O 4-MBC e a 3-BC demonstraram ter atividade antiestrogénica em estudos *in vivo* e *in vitro* (Schlumpf *et al.*, 2001; Schlumpf *et al.*, 2004a; Tinwell *et al.*, 2002). Mostraram também ter uma atividade estrogénica específica nas células do cancro da mama (Schlumpf *et al.*, 2001). Há estudos que comprovam também efeitos desreguladores no recetor andrógeno. Estes compostos exibiram atividade antiandrogénica *in vitro* e demonstrou-se que o 4-MBC é um potente antagonista do recetor andrógeno (Jimenez-Diaz *et al.*, 2013; Kunz e Fent, 2006; Ma *et al.*, 2003). Outros dados mostraram também que a exposição antes e depois do nascimento ao 4-MBC teve efeitos no desenvolvimento do sistema hipotálamo-hipófise-gonadal em ratos de ambos os sexos (Gilbert *et al.*, 2013).

A 3-BC estava autorizada na UE para utilização em produtos cosméticos como filtro solar numa concentração até 2%. No entanto, a 28 de julho de 2015, a CE emitiu uma alteração ao anexo II (lista das substâncias proibidas nos produtos cosméticos) e VI (lista dos filtros para radiações ultravioletas autorizados nos produtos cosméticos) do Regulamento CE n°1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho Relativo aos produtos cosméticos. Esta alteração consistiu na eliminação da 3-BC do Anexo VI e na introdução desta na lista das substâncias proibidas. A margem de segurança da 3-BF calculada não provou a sua segurança. Para além de atuar como filtro solar, atua também como absorvente de UV

e por isso a sua utilização nos produtos cosméticos foi proibida pela CE (Comissão Europeia, 2015).

Os derivados de cinamato são também filtros orgânicos muito usados em cosméticos e absorvem radiação UVA e UVB. O octil metoxicinamato (OMC) também conhecido por octinoxato é um dos filtros UV mais usados e faz parte dos 27 filtros solares autorizados para uso em cosméticos na UE.

A penetração dérmica do OMC foi avaliada *in vitro*, com valores variando desde os 0,2 % aos 4,5% da dose aplicada, no entanto a absorção sistémica apresentou valores mais baixos. Foi demonstrado num estudo clínico que, após aplicação de um creme no corpo com uma concentração de 10 % de OMC, o OMC foi absorvido através da pele e posteriormente excretado na urina. Este foi detetado na urina numa concentração máxima de 9 ng/ml e no plasma de 20 ng/ml. Usando a maior concentração medida e assumindo que o volume de sangue é 4,7 L, então apenas 0,002 % da dose aplicada chega à circulação sistémica (Janjua *et al.*, 2004).

Hanson e os seus colaboradores concluíram que o OMC tem capacidade para gerar espécies reativas de oxigénio nas células da epiderme após exposição a radiação solar. Uma vez que o OMC consegue penetrar na pele, é esperado que ele produza espécies reativas de oxigénio no citoplasma dos queratinócitos da epiderme humana como foi mostrado no estudo (Hanson *et al.*, 2006). Deste modo, são necessários mais estudos para entender se as espécies reativas de oxigénio formadas têm algum dano e qual o tipo de dano (Kerr e Ferguson, 2010).

Vários estudos *in vivo* e *in vitro* tem demonstrado que o OMC tem propriedades perturbadoras nos recetores de estrogénio, de androgénio, de progesterona e das hormonas da tiroide (Axelstad *et al.*, 2011; Jimenez-Diaz *et al.*, 2013; Schreurs *et al.*, 2002). Os potenciais efeitos estrogénicos do OMC foram demonstrados em alguns estudos. OMC aumentou a proliferação celular das células de cancro da mama e provocou um aumento no peso do útero em ratos (Schreurs *et al.*, 2002). Contudo, em 2005 foram publicados estudos contraditórios. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que o OMC não tem efeito agonista no recetor de estrogénio (Morohoshi *et al.*, 2005). Outros estudos

mostraram que a exposição ao OMC teve efeitos nos recetores de hormonas da tiroide em ratos (Axelstad *et al.*, 2011; Klammer *et al.*, 2007; Schmutzler *et al.*, 2004).

Yener e os seus colaboradores prepararam microesferas lipídicas sólidas com o objetivo de obter uma libertação controlada, uma diminuição da penetração do filtro e uma melhor fotoestabilidade. Com este estudo concluíram que com o OMC na forma de microesferas a quantidade libertada e a que passa através da pele diminuiu. Mais ainda, a fotoestabilidade do OMC é maior na forma de microesferas lipídicas sólidas do que quando este é disperso num creme gordo, emulsão O/A ou num gel de carbopol. Mais importante, a incorporação do OMC nas microesferas manteve a sua eficácia contra a radiação UV (Yener *et al.*, 2003).

Logo, os veículos utilizados para os filtros solares orgânicos são bastante importantes de modo a prevenir a decomposição do filtro e consequentemente prevenir a formação de espécies reativas de oxigénio e ainda evitar a perda de eficácia contra a radiação UV (Gilbert *et al.*, 2013).

Com o uso persistente de cosméticos, plásticos e outros produtos industriais que contém filtros solares, a produção e aplicação destes vai aumentar, principalmente a produção de novos filtros solares. Por esta razão e para que haja uma melhor avaliação de segurança, é muito importante que haja mais investigação à volta dos efeitos que estes podem ter no sistema endócrino causados por exposição direta e indireta (Wang *et al.*, 2016).

III.5.2 Filtros solares inorgânicos

Tabela 3: Filtros solares inorgânicos autorizados na UE

| Denominação no glossário comum de ingredientes | Concentração máxima autorizada na UE |
|---|---|
| Titanium Dioxide | 25 % |
| Zinc Oxide | 25 % |

Os dois filtros inorgânicos usados nos protetores solares são o Óxido de Zinco (ZnO) e o Dióxido de Titânio (TiO₂). O seu uso tem vindo a crescer devido à sua alta eficácia em filtrar as radiações UV. O ZnO absorve maioritariamente radiações UVA enquanto que o TiO₂ é muito eficiente na gama UVB. Por isso a sua combinação permite uma larga proteção UV. Além do mais, estes filtros são pouco sensibilizadores e tem uma limitada penetração na pele. No entanto, há uma desvantagem associada ao uso destes filtros. Estes filtros no seu tamanho normal (200-400 nm para o ZnO, 150-300 nm para o TiO₂) tem uma fraca dispersão tornando-se difíceis de aplicar. A formulação com estes dois filtros leva à produção de formulações espessas e pouco estéticas. Para evitar estas características indesejáveis recorre-se à nanotecnologia, obtendo-se os mesmos compostos em tamanho nano (<100 nm) permitindo uma fácil aplicação e evitando a formação de um filme branco indesejável (Gilbert *et al.*, 2013; Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

A preocupação à volta das nanopartículas deve-se ao seu pequeno tamanho, à maior reatividade e facilidade em penetrar na pele e outros tecidos. Dado o seu tamanho, as nanopartículas tem uma área de superfície de contacto maior e por isso apresentam uma maior reatividade do que as partículas maiores, o que promove a facilidade destas em produzir espécies reativas de oxigénio sob reação de catalisação induzida pela radiação UV (Gilbert *et al.*, 2013; Ruszkiewicz *et al.*, 2017; Smijs e Pavel, 2011).

Estes compostos são fotocatalisadores e por esta razão são também usados em células fotovoltaicas para gerar eletricidade. A inquietação à volta das nanopartículas de ZnO e TiO₂ deve-se à sua capacidade de formar espécies reativas de oxigénio. Quando estes compostos são expostos à radiação emitem eletrões levando à formação de radicais livres, peróxidos e espécies reativas de oxigénio que podem ser responsáveis pela sua citotoxicidade e genotoxicidade (Gilbert *et al.*, 2013; Smijs e Pavel, 2011).

Foram realizados alguns estudos para avaliar a toxicidade das nanopartículas de ZnO por várias vias de exposição como dérmica, gastrointestinal e pulmonar. A exposição dérmica é a principal via de exposição destas nanopartículas e por isso a pele constitui o primeiro nível de exposição após aplicação de um protetor solar (Gilbert *et al.*, 2013; Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

Alguns estudos demonstram que as nanopartículas de ZnO tem efeitos citotóxicos em diferentes linhas celulares de mamíferos como por exemplo em células de neuroblastoma, células endoteliais vasculares e células epiteliais alveolares (Gilbert *et al.*, 2013; Gojova *et al.*, 2007; Jeng e Swanson, 2006; Lanone *et al.*, 2009).

Vários estudos mostram que não há penetração das nanopartículas de ZnO no estrato córneo (Cross *et al.*, 2007; Filipe *et al.*, 2009; Lin *et al.*, 2011; Schilling *et al.*, 2010). Num estudo realizado por Gulson e seus colaboradores, foi detetado um pequeno aumento de iões de zinco no sangue em indivíduos que foram expostos a protetores solares com nanopartículas de ZnO. No entanto era desconhecido se este aumento resultava da absorção de Zn sob a forma de nanopartícula ou na forma de iões solubilizados (Gulson *et al.*, 2010).

Contudo, não há evidências acerca da penetração das nanopartículas de ZnO na pele e por isso o risco de absorção dérmica das nanopartículas é bastante baixo.

Além da exposição dérmica, outras vias de exposição como a exposição gastrointestinal e pulmonar, têm de ser consideradas. Estas vias de exposição estão relacionadas com alguns comportamentos realizados durante a aplicação de protetores solares como por exemplo comer e beber com protetor aplicado nas mãos e nos lábios e com a exposição ocupacional (Gilbert *et al.*, 2013; Ruskiewicz *et al.*, 2017).

A exposição oral de nanopartículas de ZnO como ingrediente cosmético em protetores solares é reduzida à ingestão acidental de pequenas quantidades de produtos para lábios e protetores solares e por isso esta exposição pode ser considerada baixa (Scientific Committee on Consumer Safety, 2012).

Num estudo em ratos, com o objetivo de avaliar a toxicidade pulmonar de nanopartículas de ZnO cobertas com um silicone (trietoxicaprilsilano) após uma repetida exposição durante 5 dias observou-se que houve uma inflamação local nos pulmões dos animais e foi também detetada necrose nos pulmões e no nariz. Não se observou diferenças entre o ZnO nano e não nano (Scientific Committee on Consumer Safety, 2012).

Até agora, os estudos realizados demonstram que as nanopartículas de ZnO podem ser absorvidas por diferentes vias de exposição e podem chegar a diferentes órgãos, incluindo o cérebro e a placenta. Esta distribuição está dependente de alguns fatores como o tamanho da nanopartícula, a dose, o tempo e a via de exposição. O destino das nanopartículas de ZnO não é bem conhecido, no entanto a literatura sugere que estas sofrem um processo de decomposição e libertam iões de zinco que deverão ser os responsáveis pelos efeitos tóxicos (Cho *et al.*, 2013; Milivojevic *et al.*, 2015; Ruskiewicz *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2016; Shrivastava *et al.*, 2014).

Como referido anteriormente, o TiO₂ é também um dos filtros inorgânicos usados em produtos cosméticos. Devido ao seu alto índice de refração o TiO₂ é muito eficaz a bloquear a radiação UVA e B. Normalmente o TiO₂ está presente sob duas formas cristalinas: anatase e rutilo (Gilbert *et al.*, 2013).

Uma vez que a sua aplicação é na pele a absorção dérmica é a via de exposição mais importante e a que merece mais atenção (Ruskiewicz *et al.*, 2017). Alguns estudos avaliaram a capacidade de penetração das nanopartículas de TiO₂ em pele saudável e pele danificada de vários modelos. Os estudos demonstraram que estas nanopartículas não conseguem atravessar qualquer um dos tipos de pele e que apenas foram encontradas no estrato córneo ou na epiderme, sem terem a capacidade de chegar ao cérebro ou outros órgãos (Gamer *et al.*, 2006; Miquel-Jeanjean *et al.*, 2012; Senzui *et al.*, 2010).

Em 2006, um estudo em células humanas indicou que a forma cristalina anatase tem uma maior atividade fotoreativa do que a forma rutilo, e que a amostra de nanopartículas mais citotóxica mostrou ser a que gerou mais espécies reativas de oxigénio (Sayes *et al.*, 2006).

Os potenciais efeitos citotóxicos e genotóxicos das nanopartículas de TiO₂ com tamanhos compreendidos entre 50 e 125 nm foram recentemente demonstrados num estudo *in vitro* usando células de pele humana. Devido à sua fotossensibilidade, as nanopartículas induzem a produção de espécies reativas de oxigénio e o *stress* oxidativo que são responsáveis por danos oxidativos no DNA das células da epiderme (Shukla *et al.*, 2011). Em 2007, avaliou-se a citotoxicidade de várias nanopartículas de TiO₂ com tamanhos compreendidos entre 11 a 30 nm extraídas de protetores solares comercializados e

mostrou-se que algumas nanopartículas induziram efeitos tóxicos nas células humanas após exposição à radiação UVA. Estes efeitos podem criar mutações no DNA das células da pele que podem ser passados para outras gerações (Rampaul *et al.*, 2007).

As espécies reativas de oxigénio formadas pela exposição das nanopartículas à radiação UV tem a capacidade de criar danos nas proteínas, lípidos e DNA com que entram em contacto. Assim, na aplicação de um protetor solar com estas nanopartículas, a barreira da pele e as células que a constituem serão as primeiras a ser prejudicadas e onde deverão ocorrer os danos (Gilbert *et al.*, 2013).

Estudos que avaliaram a exposição aguda e sub-crónica por inalação de nanopartículas de TiO₂ em ratos mostraram respostas inflamatórias e indicações histológicas de hiperplasia e hipertrofia epiteliais (Bermudez *et al.*, 2002; Bermudez *et al.*, 2004; Everitt *et al.*, 2000). Com isto, o CCSC não recomenda o uso destas nanopartículas em aplicações que possam levar a exposição por inalação (Scientific Committee on Consumer Safety, 2013).

De acordo com os estudos já realizados, as nanopartículas de ZnO e TiO₂ parecem ser capazes de provocar danos nas células. Embora os estudos demonstrem que as nanopartículas não conseguem atravessar a pele, se estas partículas atravessarem a pele podem alcançar a circulação sistémica e provocar danos nas células antes de se dirigirem para os órgãos vitais. Como já referido anteriormente, os mecanismos de danos destas nanopartículas baseiam-se na sua fotossensibilidade e na produção de espécies reativas de oxigénio altamente citotóxicos (Gilbert *et al.*, 2013; Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

Com o objetivo de diminuir a atividade fotocatalítica destas substâncias nos protetores solares para níveis aceitáveis é possível revestir as nanopartículas de ZnO e TiO₂ com elementos orgânicos ou inorgânicos. Para o ZnO pode utilizar-se como revestimento trietoxicaprililsilano, dimeticone, polímero reticulado de dimetoxidifenilsilano-trietoxicaprililsilano ou octiltriatoxisilano e para o TiO₂ pode utilizar-se sílica hidratada, alumina, hidróxido de alumínio, estearato de alumínio, entre outros (Gilbert *et al.*, 2013).

O revestimento adequado das nanopartículas com o propósito de atenuar a atividade fotocatalítica à superfície leva a uma redução da possibilidade de geração de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez diminui a hipótese de citotoxicidade e genotoxicidade (Scientific Committee on Consumer Safety, 2013).

Na União Europeia o ZnO e o TiO₂ estão autorizados a ser usados como filtros solares nos produtos cosméticos segundo algumas restrições. Ambos podem ser usados na forma não nano até uma concentração máxima de 25 %. No entanto, o ZnO quando utilizado na forma não nano não pode ser empregue em aplicações que possam conduzir à exposição dos pulmões do utilizador por inalação, visto que os efeitos tóxicos para os pulmões após inalação são semelhantes aos do ZnO na forma nano. Quando empregues na forma nano, estas partículas podem ser igualmente usadas até uma concentração máxima de 25%. Contudo só são permitidos os nanomateriais que estão de acordo com as características presentes no Regulamento CE nº1223/2009. Estas características envolvem várias propriedades como grau de pureza, elemento de revestimento utilizado, entre outras. Além do mais, quando estes filtros solares são empregues na forma nano não podem ser utilizados em aplicações que possam conduzir à exposição dos pulmões do utilizador final por inalação (Regulamento CE nº1223, 2009).

Embora algumas patologias possam ser prevenidas pelo uso de protetores solares, a eficácia e a segurança destes é questionada. É por isso, necessário a realização de mais estudos que avaliem a segurança destes filtros solares (Ruszkiewicz *et al.*, 2017).

III.6 Óleos Minerais

Os óleos minerais são ingredientes muito utilizados numa grande variedade de produtos cosméticos como por exemplo cremes, loções, produtos de limpeza e batons. Este enorme uso deve-se principalmente à sua excelente tolerância na pele, às suas propriedades de proteção e hidratação e à sua elevada capacidade de limpeza (Petry *et al.*, 2017).

No entanto, este tipo de ingredientes não é apenas utilizado em produtos cosméticos, mas também em adesivos, aditivos alimentares, repelentes de insetos, produtos farmacêuticos,

entre outros. Deste modo a exposição a estas substâncias não resulta apenas da utilização de produtos de higiene pessoal (Petry *et al.*, 2017).

Os óleos minerais podem ser usados com diferentes consistências, isto é, sob a forma de óleos líquidos ou cera sólidas e dependendo do tipo de produto o seu conteúdo pode chegar perto dos 100 %. Dos óleos minerais, destacam-se por serem mais conhecidos a parafina, a vaselina e a cera microcristalina (Petry *et al.*, 2017).

De acordo com as suas propriedades químicas, estes óleos minerais são constituídos por misturas de hidrocarbonetos (derivados do petróleo) maioritariamente saturados, de cadeia linear e com comprimentos de cadeia superiores a C16, conhecidos como MOSH (hidrocarbonetos saturados de óleos minerais). Eles são derivados do petróleo e por isso tem origem em óleos minerais brutos que passam por um processo de refinação que inclui etapas como destilação, extração e cristalização seguida de um processo de purificação através de um tratamento ácido ou hidrogenação catalítica. Este processo é obrigatório para a eliminação de hidrocarbonetos com potencial carcinogénico, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PHA) e para a minimização de compostos aromáticos designados de hidrocarbonetos aromáticos de óleos minerais (MOAH) que, mesmo em pequena quantidade entram na constituição dos óleos minerais (Niederer *et al.*, 2016; Petry *et al.*, 2017).

Além do mais, em produtos para hidratação, como por exemplo produtos para os lábios, é possível observar a presença de um outro tipo de hidrocarbonetos, os sintéticos saturados (POSH) que apresentam uma estrutura muito similar à dos MOSH (Niederer *et al.*, 2016).

Na UE o uso destes ingredientes apenas é permitido quando se conhecem todos os antecedentes de refinação e quando é provado que a substância a partir da qual foram produzidos não é carcinogénica (Regulamento CE nº1223, 2009).

Os potenciais riscos sistémicos do uso de produtos cosméticos com óleos minerais dependem da toxicidade dos óleos minerais e da exposição sistémica a estes óleos. Dado que a exposição humana aos óleos minerais, nos produtos cosméticos, é principalmente

tópica, a exposição sistémica está dependente da capacidade de o óleo mineral penetrar na pele e chegar à circulação sanguínea (Petry *et al.*, 2017).

Um total de 5 estudos em voluntários humanos, 5 em animais e 6 *in vitro* foram conduzidos com o objetivo de avaliar a penetração de óleos minerais na pele (Petry *et al.*, 2017). Dos estudos *in vivo* conduzidos em humanos, dois concluíram que após aplicação tópica de vaselina e/ou parafina nos antebraços dos voluntários, os óleos minerais apenas conseguiram penetrar nas camadas mais superiores do estrato córneo (Choe *et al.*, 2015; Patzelt *et al.*, 2012). A presença de vaselina no estrato córneo também foi observada em dois estudos *in vivo* conduzidos em ratos (Ghadially *et al.*, 1992; Mao-Qiang *et al.*, 1995). Tal como nos estudos anteriores, num estudo *in vitro*, a penetração de óleo de parafina e de vaselina também não foi além do estrato córneo (Choe *et al.*, 2015). Apenas um estudo em humanos mostrou uma penetração mais profunda da vaselina, ou seja, além do estrato córneo. Esta penetração mais profunda foi atribuída à destabilização do estrato córneo provocada pela maior oclusão que a vaselina provoca, tornando mais suscetível o estrato córneo à penetração de lípidos (Stamatas *et al.*, 2008).

Para estas substâncias, o estrato córneo é a barreira que limita a passagem destas para dentro ou através da pele. Posteriormente estas substâncias são eliminadas através do “turnover” epidérmico e por isso não se tornam disponíveis na circulação sistémica (Petry *et al.*, 2017).

Todos os estudos em que foi avaliada a penetração dérmica de óleos minerais e ceras concluíram que estes quando aplicados topicamente não penetram na pele. Os estudos humanos apoiaram a falta de penetração nas camadas mais profundas da pele. Quando em contacto com a pele, as substâncias em estudo permanecem no estrato córneo e não se deslocam para a circulação sanguínea. Não há dados disponíveis relativamente à penetração dos MOAH na pele, no entanto de acordo com as suas propriedades físicas e químicas a penetração dérmica dos MOAH é considerada igual ou até mais baixa que os MOSH (Petry *et al.*, 2017).

Contudo, a preocupação à volta destas substâncias aumenta quando a sua utilização pode levar à ingestão, como acontece na aplicação labial de produtos que contenham estes

ingredientes. Devido à falta de dados, não há um valor específico de dose diária tolerável aos MOSH. A Autoridade Europeia para Segurança dos Alimentos concluiu que a exposição aos MOSH por fontes alimentares é um problema e estimou que a exposição a estas substâncias pode variar entre 0,03 e 0,3 mg /kg por dia, o que num adulto de 60 kg pode representar uma exposição entre 1,8 mg e 18 mg por dia, com maior exposição para as crianças. Como referido anteriormente a exposição a estas substâncias não advém apenas da comida, mas também de produtos cosméticos e como tal é necessário avaliar se os produtos aplicados nos lábios podem resultar numa exposição semelhante ou maior (Niederer *et al.*, 2016).

Alguns constituintes de MOSH foram encontrados em tecidos humanos, como foi observado em amostras de gordura abdominal de 144 voluntários (Concin *et al.*, 2008). Este estudo foi acompanhado com um questionário que pretendia determinar quais as maiores fontes de óleos minerais que levavam à contaminação. Este concluiu que havia uma correlação entre a acumulação de MOSH na gordura e o uso de produtos labiais (Concin *et al.*, 2011). Um estudo mais recente em adultos mostrou resultados preocupantes, uma vez que se observou uma acumulação destes constituintes em diversos órgãos como o fígado, baço, tecido gordo e nos gânglios linfáticos (Barp *et al.*, 2014).

A CE indica que a exposição diária a batons é de 57 mg por dia e que a absorção oral é de 100 % (Scientific Committee on Consumer Safety, 2015b). Se um produto labial tiver 5% de MOSH/POSH, este irá adicionar 2,85 mg MOSH/POSH por dia à exposição dietética. A quantidade de MOSH+POSH foi determinada em 175 produtos labiais do mercado da Suíça com o objetivo de estimar a contribuição para a exposição humana. Cerca de 68% dos produtos avaliados continham pelo menos 5% de MOSH+POSH e cerca de 31% dos produtos continham mais do que 32% MOSH+POSH. O uso destes produtos que contém mais do que 32 % levaria a uma exposição (18,24 mg) superior à exposição dietética mais alta estimada (18 mg) (Niederer *et al.*, 2016).

Uma vez que não há dados que permitam calcular um limite de MOSH considerável seguro, os produtos labiais devem conter menos do que 5% de MOSH+POSH. Visto que 39 dos 175 produtos continham menos de 3%, a diminuição desta concentração para quantidades inferiores a 5% parece praticável (Niederer *et al.*, 2016).

Em relação aos MOAH, estes são normalmente encontrados em óleos minerais. Dentro desta fração, a presença de PAH pode ser motivo de preocupação, no entanto a refinação tende a eliminar estes compostos. Se os óleos minerais e as ceras usadas estiverem de acordo com os regulamentos cosméticos da UE o seu risco cancerígeno pode ser excluído (Petry *et al.*, 2017).

III.7 Tolueno

O tolueno, também conhecido como metil-benzeno, é encontrado numa grande variedade de produtos de consumo, incluindo cosméticos, perfumes e vernizes para unhas. Os vernizes para unhas e os removedores de vernizes são vendidos sob a forma líquida e normalmente contém uma mistura de substâncias voláteis como acetona, formaldeído e tolueno e substâncias não voláteis como o ftalato de dibutilo. O tolueno é normalmente aplicado como solvente e permite uma aplicação eficaz e adesão do verniz à unha (Kopelovich *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2016).

O tolueno é um dos ingredientes mais detetados nos produtos para unhas, como foi possível concluir num estudo recente que avaliou a presença deste em 34 produtos comercializados. Dos 34 produtos, o tolueno estava presente em 26 deles, sendo considerado o ingrediente do estudo mais frequentemente usado nos produtos em questão (Zhou *et al.*, 2016).

A exposição ao tolueno através de vernizes de unhas pode ocorrer de duas formas, a dérmica por aplicação do produto na unha e por inalação visto que esta substância se trata de um composto volátil (Kopelovich *et al.*, 2015).

Embora o tolueno não seja considerado uma substância carcinogénica, a literatura existente reportou efeitos adversos no sistema nervoso central, cardiovascular, reprodutivo e respiratório tal como no fígado, rins e pele após exposições a altas concentrações de tolueno em animais e humanos (Kopelovich *et al.*, 2015). O tolueno é um neurotóxico bem conhecido, no entanto a razão da suscetibilidade à exposição desta substância não é bem conhecida (Win-Shwe e Fujimaki, 2010).

O tolueno tem a capacidade de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica após inalação e produzir efeitos semelhantes ao álcool e benzodiazepinas, isto é, efeitos sedativos (Balster, 1998). Estudos acerca dos efeitos do tolueno na saúde mostraram que o tolueno, maioritariamente, tem efeitos no sistema nervoso central, provocando efeitos como dores de cabeça, tendência para dormir, comprometimento da memória e disfunção cerebral (Chouaniere *et al.*, 2002; Deleu e Hanssens, 2000). A inalação de pequenas quantidades de tolueno provocou um défice persistente na aprendizagem e na memória de humanos (Chouaniere *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2003; Yu *et al.*, 2004) e em animais (von Euler *et al.*, 2000).

De acordo com a literatura existente, o CCSC concluiu que a quantidade de tolueno absorvida através da pele é consideravelmente menor que a quantidade absorvida por inalação. Dado que o tolueno é uma substância muito volátil, após aplicação deste na unha a fração de composto disponível para penetrar é muito reduzida. Assim, o CCSC é da opinião que a penetração do tolueno na unha pode ser praticamente nula. Mais ainda, em relação à exposição a curto prazo, o CCSC conclui que a inclusão de tolueno em produtos para unhas a uma concentração inferior a 25 % é considerada segura no que respeita aos efeitos neurológicos agudos. No entanto, o CCSC alerta para o uso pelas crianças de cosméticos promovidos como brinquedos infantis, visto poderem estar expostos a quantidades superiores de tolueno. Deste modo, o Comité não considera apropriado o seu uso (Scientific Committee on Consumer Safety, 2008).

III.8 Detergentes aniónicos

Os detergentes aniónicos são normalmente a primeira escolha, devido à sua alta capacidade de limpeza, à alta capacidade de formar espuma e ao seu baixo custo. No entanto, apresentam características não tão benéficas para o corpo humano pois têm uma maior capacidade de desnaturar as proteínas cutâneas do que outras categorias de detergentes como os anfotéricos e os não iónicos. Os agentes aniónicos são bem conhecidos pela sua capacidade de irritar a pele (Corazza *et al.*, 2010; Takagi *et al.*, 2014; Tsang e Guy, 2010).

Os agentes aniônicos mais conhecidos e normalmente usados em produtos cosméticos são o Lauril sulfato de sódio (SLS) e o Lauril éter sulfato de sódio (SLES) (Corazza *et al.*, 2010).

O SLS é conhecido como um potente irritante da pele (Corazza *et al.*, 2010; Hoppel *et al.*, 2014; Hoppel *et al.*, 2015; Takagi *et al.*, 2014). A sua elevada capacidade detergente provoca desregulações nas membranas celulares, mudanças conformacionais nas proteínas e alterações na barreira da pele (Corazza *et al.*, 2010). As reações adversas ao SLS nos cosméticos são principalmente casos de irritação da pele após aplicação tópica prolongada com emolientes. Quando se trata de produtos destinados a serem retirados com água, como os champôs, sabão e pasta dentífrica, o SLS raramente tem efeitos adversos (European Medicines Agency, 2015). Para além de bem conhecido pela sua irritação na pele, o SLS é também um potente irritante dos olhos (Matsuda *et al.*, 2009). Devido às suas propriedades prejudiciais o uso de SLS foi diminuindo nos produtos cosméticos e este foi substituído por um outro surfactante aniônico, o seu análogo SLES (Charbonnier *et al.*, 2001; Takagi *et al.*, 2014; Tsang e Guy, 2010).

O SLES, versão etoxilada do SLS, é um agente aniônico mais suave que o SLS. Ele aparece numa grande variedade de produtos cosméticos como sabões, champôs, pasta dos dentes e desempenha funções de emulsionante, agente de limpeza e solubilizante (Corazza *et al.*, 2010; Hoppel *et al.*, 2014; Takagi *et al.*, 2014). A concentração de SLES empregue nos produtos cosméticos pode variar entre 0,08% e os 50% (Robinson *et al.*, 2010). Embora menos irritante que o SLS, este continua a ser invasivo e pode também provocar irritação da pele (Charbonnier *et al.*, 2001; Loffler e Happle, 2003).

Com uma capacidade menor de irritação foi demonstrado num estudo *in vitro* que o SLES apresenta uma capacidade de penetração no estrato córneo semelhante à do SLS. Em relação ao nível de hidratação da pele, o mesmo estudo concluiu que os dois surfactantes aniônicos em estudo provocaram níveis reduzidos de hidratação mesmo em camadas mais profundas do estrato córneo (Hoppel *et al.*, 2015).

Num estudo com 20 voluntários adultos demonstrou-se que o SLES é menos agressivo e provoca menos danos na barreira da pele do que o SLS. Após sete dias, não se observaram

sinais de irritação para o SLES e a regeneração foi mais rápida com o SLES quando comparada com a mesma concentração de SLS (Loffler e Happle, 2003).

Os estudos demonstram que o SLES tem a capacidade de irritar a pele e por isso a irritação pode ocorrer em consumidores de produtos cosméticos que contenham na sua formulação esta detergente. Contudo, esta irritação é semelhante à provocada por outros detergentes e o grau da irritação parece aumentar com a concentração. Em suma, não há estudos que demonstrem outro tipo de efeitos ou toxicidade do SLS e do SLES (Robinson *et al.*, 2010).

III.9 Polietilenoglicóis e seus derivados

Os polietilenoglicóis (PEGs) são compostos de óxido de etileno condensado e água. Estes e os seus derivados são frequentemente utilizados em produtos cosméticos devido às suas boas propriedades de solubilidade, viscosidade e baixa toxicidade, e normalmente são aplicados com funções de detergentes, agentes de limpeza, condicionadores da pele e humectantes. Para além destas propriedades, os PEGs são hidrófilos e por isso são muito usados também como promotores de permeação em preparações dermatológicas. No entanto, a maioria dos PEGs e dos seus derivados são encontrados comercialmente como misturas compostas com diferentes comprimentos de cadeia (Fruijtier-Polloth, 2005; Jang *et al.*, 2015).

Os PEGs e os seus derivados (éteres e ésteres de ácidos gordos) normalmente não apresentam irritação ocular ou dérmica e tem baixa toxicidade aguda e crónica. De acordo com a literatura existente, os PEGs e os seus derivados são seguros nas condições previsíveis de utilização (Fruijtier-Polloth, 2005; Jang *et al.*, 2015; Lanigan *et al.*, 2001). No entanto, nem todos estão bem estudados em relação à sua toxicidade, uma vez que há alguns compostos em que há falta de estudos e por isso não se consegue prever se são seguros ou se a sua utilização resulta em algum tipo de toxicidade (Jang *et al.*, 2015).

Os PEGs são produzidos através da polimerização do óxido de etileno com água, monoetileno glicol ou dietileno glicol em condições alcalinas. Da mesma forma, os derivados de PEG tem também uma produção específica de acordo com a sua

composição. Este processo de etoxilação não tem apenas vantagens como a obtenção de produtos menos severos, uma vez que deste processo resulta a formação de diversas impurezas (Fruijtier-Polloth, 2005; Jang *et al.*, 2015). A preocupação em volta dos PEGs deve-se à formação destas impurezas como o 1,4-dioxano, óxido de etileno e o óxido de propileno, que são substâncias bem conhecidas pelas suas propriedades carcinogénicas e/ou alta volatilidade (Jang *et al.*, 2015).

Visto que se tratam de impurezas, estes elementos não se encontram listados como ingredientes e por isso a sua presença num produto cosmético não é realmente conhecida. De qualquer modo, por se tratarem de substâncias com toxicidade conhecida, os fabricantes devem remover ao máximo estas impurezas e sub-produtos dos compostos finais (Fruijtier-Polloth, 2005; Jang *et al.*, 2015). Um nível inferior ou igual a 10 ppm de 1,4-dioxano no produto cosmético final é considerado seguro pelo CCSC (Scientific Committee on Consumer Safety, 2015a).

Concluindo, os PEG e os seus derivados são considerados como seguros para uso em cosméticos, na condição de que as impurezas e subprodutos, como óxidos de etileno e 1,4-dioxano, devem ser removidos antes de serem misturados em produtos cosméticos. Além do mais, em relação à toxicidade dos PEGs são necessários mais estudos de avaliação da toxicidade para cada mistura química (Jang *et al.*, 2015).

IV. Conclusão

Os produtos cosméticos estão presentes no dia-a-dia da sociedade em grande número e o uso paralelo de vários cosméticos faz com que os consumidores finais estejam expostos a uma enorme variedade de ingredientes cosméticos.

A realização de testes de toxicidade e a vigilância rigorosa pelas autoridades responsáveis são de extrema importância, pois como se percebeu ao longo deste trabalho os cosméticos não são tão inócuos como parecem. Para além de provocarem alguns tipos de dermatites ou outras reações alérgicas estes podem chegar à circulação sistémica e provocar danos mais sérios na saúde do consumidor final.

Esta revisão bibliográfica conseguiu apurar que vários ingredientes cosméticos têm a capacidade de sensibilizar a pele humana. As dermatites alérgicas de contacto são um problema dermatológico frequente e entre os responsáveis por este problema, foi possível concluir que os mais frequentes são os conservantes e as fragâncias.

Quando os ingredientes cosméticos alcançam a circulação sistémica, podem induzir problemas mais sérios para a saúde do consumidor. Há vários efeitos adversos colocados em hipótese, como o desenvolvimento de cancro da mama estar relacionado com o uso de cosméticos que contém alumínio e parabenos na região da axila e as possíveis atividades de desreguladores endócrinos de alguns ingredientes como os ftalatos, os filtros solares orgânicos, os parabenos e o triclosan. No entanto, embora alguns destes efeitos estejam comprovados em animais, nem sempre estes resultados são extrapolados para os humanos. Além do mais foi possível verificar a falta de testes em humanos com o objetivo de avaliar tais efeitos.

Em suma, para avaliar o perfil toxicológico dos produtos cosméticos e comprovar determinados danos é necessária a realização de mais estudos em humanos. Além do mais é necessário alertar a sociedade para o uso excessivo de produtos cosméticos que podem resultar em acumulações indesejáveis de alguns ingredientes cosméticos e em efeitos tóxicos para a saúde humana.

V. Referências Bibliográficas

Afonso, S. *et al.* (2014). Photodegradation of avobenzone: stabilization effect of antioxidants. *J Photochem Photobiol B*, 140, pp. 36-40.

Allmyr, M. *et al.* (2006). Triclosan in plasma and milk from Swedish nursing mothers and their exposure via personal care products. *Sci Total Environ*, 372, pp. 87-93.

Allmyr, M. *et al.* (2008). The influence of age and gender on triclosan concentrations in Australian human blood serum. *Sci Total Environ*, 393, pp. 162-167.

Anderson, S. E. *et al.* (2016). Investigations of immunotoxicity and allergic potential induced by topical application of triclosan in mice. *J Immunotoxicol*, 13, pp. 165-172.

Aschenbeck, K. A. e Warshaw, E. M. (2017). Allergenic Ingredients in Personal Hygiene Wet Wipes. *Dermatitis*, 28, pp. 317-322.

Axelstad, M. *et al.* (2011). Effects of pre- and postnatal exposure to the UV-filter octyl methoxycinnamate (OMC) on the reproductive, auditory and neurological development of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*, 250, pp. 278-290.

Axelstad, M. *et al.* (2013). Triclosan exposure reduces thyroxine levels in pregnant and lactating rat dams and in directly exposed offspring. *Food Chem Toxicol*, 59, pp. 534-540.

Balmer, M. E. *et al.* (2005). Occurrence of some organic UV filters in wastewater, in surface waters, and in fish from Swiss Lakes. *Environ Sci Technol*, 39, pp. 953-962.

Balster, R. L. (1998). Neural basis of inhalant abuse. *Drug Alcohol Depend*, 51, pp. 207-214.

Barp, L. *et al.* (2014). Mineral oil in human tissues, Part I: concentrations and molecular mass distributions. *Food Chem Toxicol*, 72, pp. 312-321.

Bermudez, E. *et al.* (2002). Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci*, 70, pp. 86-97.

Bermudez, E. *et al.* (2004). Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci*, 77, pp. 347-357.

Calafat, A. M. *et al.* (2008). Concentrations of the sunscreen agent benzophenone-3 in residents of the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 116, pp. 893-897.

Castelain, F. e Castelain, M. (2012). Parabens: a real hazard or a scare story? *Eur J Dermatol*, 22, pp. 723-727.

Chang, M. W. e Nakrani, R. (2014). Six children with allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone in wet wipes (baby wipes). *Pediatrics*, 133, pp. e434-438.

Charbonnier, V. *et al.* (2001). Subclinical, non-erythematous irritation with an open assay model (washing): sodium lauryl sulfate (SLS) versus sodium laureth sulfate (SLES). *Food Chem Toxicol*, 39, pp. 279-286.

Cho, W. S. *et al.* (2013). Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration. *Part Fibre Toxicol*, 10, pp. 9.

Choe, C., Lademann, J. e Darvin, M. E. (2015). Analysis of Human and Porcine Skin in vivo/ex vivo for Penetration of Selected Oils by Confocal Raman Microscopy. *Skin Pharmacol Physiol*, 28, pp. 318-330.

Chouaniere, D. *et al.* (2002). Neurobehavioral disturbances arising from occupational toluene exposure. *Am J Ind Med*, 41, pp. 77-88.

Chow, E. T. *et al.* (2013). Frequency of positive patch test reactions to preservatives: The Australian experience. *Australas J Dermatol*, 54, pp. 31-35.

Comissão Europeia. (2014a). Regulamento (UE) nº 358/2014 da Comissão de 9 de abril de 2014 que altera os anexos II e V do Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. [Em Linha]. Disponível em <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0358&from=PT>>. [Consultado em 27/09/2017].

Comissão Europeia. (2014b). Regulamento (UE) nº 1003/2014 da Comissão de 18 de setembro de 2014 que altera o anexo V do Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. [Em Linha]. Disponível em <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1003&from=PT>>. [Consultado em 22/10/2017].

Comissão Europeia. (2014c). Regulamento (UE) nº 1004/2014 da Comissão de 18 de setembro de 2014 que altera o anexo V do Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. [Em Linha]. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_282_R_0002&from=PT>. [Consultado em 27/09/2017].

Comissão Europeia. (2015). Regulamento (UE) 2015/1298 da Comissão de 28 de julho de 2015 que altera os anexos II e VI do regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento europeu e do conselho relativo aos produtos cosméticos. [Em linha]. Disponível em <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/pt/txt/pdf/?uri=celex:32015r1298&from=pt>>. [Consultado em 23/09/2017].

Comissão Europeia. (2016). Regulamento (UE) 2016/1198 da Comissão de 22 de julho de 2016 que altera o anexo V do Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. [Em Linha]. Disponível em <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1198&from=PT>>. [Consultado em 22/10/2017].

Comissão Europeia. (2017). Regulamento (UE) nº 2017/238 da Comissão de 10 de fevereiro de 2017 que altera o anexo VI do Regulamento (CE) nº1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos. [Em Linha]. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/1440983/Reg_UE_2017_238_10_fev_anexo_VI_benzofenona-3/24d7965a-e2dc-4be0-b116-c766ffcd7a71. [Consultado em 27/09/2017].

Concin, N. *et al.* (2008). Mineral oil paraffins in human body fat and milk. *Food Chem Toxicol*, 46, pp. 544-552.

Concin, N. *et al.* (2011). Evidence for cosmetics as a source of mineral oil contamination in women. *J Womens Health (Larchmt)*, 20, pp. 1713-1719.

Corazza, M. *et al.* (2010). Surfactants, skin cleansing protagonists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24, pp. 1-6.

Cosmetics Europe - The Personal Care Association. [Em linha]. Disponível em <https://www.cosmeticseurope.eu/>. [Consultado em 19/10/2017].

Cross, S. E. *et al.* (2007). Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. *Skin Pharmacol Physiol*, 20, pp. 148-154.

Cullinan, M. P. *et al.* (2012). Long term use of triclosan toothpaste and thyroid function. *Sci Total Environ*, 416, pp. 75-79.

Dann, A. B. e Hontela, A. (2011). Triclosan: environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol*, 31, pp. 285-311.

Darbre, P. D. (2001). Underarm cosmetics are a cause of breast cancer. *Eur J Cancer Prev*, 10, pp. 389-393.

Darbre, P. D. (2003). Underarm cosmetics and breast cancer. *Journal of Applied Toxicology*, 23, pp. 89-95.

Darbre, P. D. (2005). Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99, pp. 1912-1919.

Darbre, P. D. (2016). Aluminium and the human breast. *Morphologie*, 100, pp. 65-74.

Darbre, P. D. e Harvey, P. W. (2008). Paraben esters: review of recent studies of endocrine toxicity, absorption, esterase and human exposure, and discussion of potential human health risks. *J Appl Toxicol*, 28, pp. 561-578.

Darbre, P. D., Mannello, F. e Exley, C. (2013). Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128, pp. 257-261.

Darbre, P. D., Pugazhendhi, D. e Mannello, F. (2011). Aluminium and human breast diseases. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 105, pp. 1484-1488.

Davies, R. F. e Johnston, G. A. (2011). New and emerging cosmetic allergens. *Clin Dermatol*, 29, pp. 311-315.

Dayan, A. D. (2007). Risk assessment of triclosan [Irgasan] in human breast milk. *Food Chem Toxicol*, 45, pp. 125-129.

De Groot, A. C. *et al.* (2009). Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. *Contact Dermatitis*, 61, pp. 63-85.

De Unamuno, B. *et al.* (2014). Descriptive study of sensitization to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone in a skin allergy unit. *Actas Dermosifiliogr*, 105, pp. 854-859.

Deleu, D. e Hanssens, Y. (2000). Cerebellar dysfunction in chronic toluene abuse: beneficial response to amantadine hydrochloride. *J Toxicol Clin Toxicol*, 38, pp. 37-41.

Dewalque, L., Pirard, C. e Charlier, C. (2014). Measurement of urinary biomarkers of parabens, benzophenone-3, and phthalates in a Belgian population. *Biomed Res Int*, 2014, pp. 649314.

Deza, G. e Gimenez-Arnau, A. M. (2017). Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 17, pp. 263-268.

Dinwiddie, M. T., Terry, P. D. e Chen, J. (2014). Recent evidence regarding triclosan and cancer risk. *Int J Environ Res Public Health*, 11, pp. 2209-2217.

Ellsworth, D. L. *et al.* (2004). Outer breast quadrants demonstrate increased levels of genomic instability. *Ann Surg Oncol*, 11, pp. 861-868.

European Medicines Agency. (2015). Background review for sodium laurilsulfate used as an excipient. [Em linha]. Disponível em <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2015/08/WC500191475.pdf>. [Consultado em 20/10/2017].

European Multicentre Photopatch Test Study, T. (2012). A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol*, 166, pp. 1002-1009.

Everitt, J. I. *et al.* (2000). Comparison of Selected Pulmonary Responses of Rats, Mice, and Syrian Golden Hamsters to Inhaled Pigmentary Titanium Dioxide. *Inhal Toxicol*, 12 Suppl 3, pp. 275-282.

Exley, C. *et al.* (2007). Aluminium in human breast tissue. *J Inorg Biochem*, 101, pp. 1344-1346.

Fang, J. L. *et al.* (2010). Occurrence, efficacy, metabolism, and toxicity of triclosan. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 28, pp. 147-171.

Filipe, P. *et al.* (2009). Stratum corneum is an effective barrier to TiO₂ and ZnO nanoparticle percutaneous absorption. *Skin Pharmacol Physiol*, 22, pp. 266-275.

Flarend, R. *et al.* (2001). A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food and Chemical Toxicology*, 39, pp. 163-168.

Foran, C. M., Bennett, E. R. e Benson, W. H. (2000). Developmental evaluation of a potential non-steroidal estrogen: triclosan. *Mar Environ Res*, 50, pp. 153-156.

Fruijtjer-Polloth, C. (2005). Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology*, 214, pp. 1-38.

Gago-Ferrero, P., Diaz-Cruz, M. S. e Barcelo, D. (2013). Multi-residue method for trace level determination of UV filters in fish based on pressurized liquid extraction and liquid chromatography-quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1286, pp. 93-101.

Gamer, A. O., Leibold, E. e Van Ravenzwaay, B. (2006). The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro*, 20, pp. 301-307.

Gaspar, L. R. *et al.* (2013). Skin phototoxicity of cosmetic formulations containing photounstable and photostable UV-filters and vitamin A palmitate. *Toxicol In Vitro*, 27, pp. 418-425.

Gee, R. H. *et al.* (2008). Oestrogenic and androgenic activity of triclosan in breast cancer cells. *J Appl Toxicol*, 28, pp. 78-91.

Ghadially, R., Halkier-Sorensen, L. e Elias, P. M. (1992). Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *J Am Acad Dermatol*, 26, pp. 387-396.

Ghazipura, M. *et al.* (2017). Exposure to benzophenone-3 and reproductive toxicity: A systematic review of human and animal studies. *Reprod Toxicol*, 73, pp. 175-183.

Gilbert, E. *et al.* (2013). Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies. *Int J Cosmet Sci*, 35, pp. 208-219.

- Gimenez-Arnau, A. M. *et al.* (2017). Contact allergy to preservatives: ESSCA* results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31, pp. 664-671.
- Gojova, A. *et al.* (2007). Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition. *Environ Health Perspect*, 115, pp. 403-409.
- Gonzalez-Munoz, P., Conde-Salazar, L. e Vano-Galvan, S. (2014). Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. *Actas Dermosifiliogr*, 105, pp. 822-832.
- Guerra-Tapia, A. e Gonzalez-Guerra, E. (2014). Hair Cosmetics: Dyes. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 105, pp. 833-839.
- Guillard, O. *et al.* (2004). Hyperaluminemia in a woman using an aluminum-containing antiperspirant for 4 years. *Am J Med*, 117, pp. 956-959.
- Gulson, B. *et al.* (2010). Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin. *Toxicol Sci*, 118, pp. 140-149.
- Gupta, M. *et al.* (2015). Hair dye dermatitis and p-phenylenediamine contact sensitivity: A preliminary report. *Indian Dermatol Online J*, 6, pp. 241-246.
- Hanson, K. M., Gratton, E. e Bardeen, C. J. (2006). Sunscreen enhancement of UV-induced reactive oxygen species in the skin. *Free Radic Biol Med*, 41, pp. 1205-1212.
- Hauksson, I. *et al.* (2016). Skincare products containing low concentrations of formaldehyde detected by the chromotropic acid method cannot be safely used in formaldehyde-allergic patients. *Br J Dermatol*, 174, pp. 371-379.
- Heurung, A. R., Raju, S. I. e Warshaw, E. M. (2014a). Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. *Dermatitis*, 25, pp. 289-326.
- Heurung, A. R., Raju, S. I. e Warshaw, E. M. (2014b). Benzophenones. *Dermatitis*, 25, pp. 3-10.

Ho, S. G. *et al.* (2005). Analysis of para-phenylenediamine allergic patients in relation to strength of patch test reaction. *Br J Dermatol*, 153, pp. 364-367.

Hofkamp, L. *et al.* (2008). Region-specific growth effects in the developing rat prostate following fetal exposure to estrogenic ultraviolet filters. *Environ Health Perspect*, 116, pp. 867-872.

Hojerova, J., Perackova, Z. e Berankova, M. (2017). Margin of safety for two UV filters estimated by in vitro permeation studies mimicking consumer habits: Effects of skin shaving and sunscreen reapplication. *Food Chem Toxicol*, 103, pp. 66-78.

Hoppel, M. *et al.* (2014). Validation of the combined ATR-FTIR/tape stripping technique for monitoring the distribution of surfactants in the stratum corneum. *Int J Pharm*, 472, pp. 88-93.

Hoppel, M. *et al.* (2015). Monitoring the distribution of surfactants in the stratum corneum by combined ATR-FTIR and tape-stripping experiments. *Skin Pharmacol Physiol*, 28, pp. 167-175.

House, E. *et al.* (2013). The aluminium content of breast tissue taken from women with breast cancer. *J Trace Elem Med Biol*, 27, pp. 257-266.

Howdeshell, K. L. *et al.* (2008). A mixture of five phthalate esters inhibits fetal testicular testosterone production in the sprague-dawley rat in a cumulative, dose-additive manner. *Toxicol Sci*, 105, pp. 153-165.

INFARMED. (2012). Controlo laboratorial de produtos para coloração capilar: análise de p-Fenilenodiamina (PPD). [Em Linha]. Disponível em <<http://www.infarmed.pt/documents/15786/2215138/Relat%C3%B3rio+e+listagem+PPD+2012/16944565-3c1a-4991-aa96-31b8d18ee8ac>>. [Consultado em 20/10/2017].

Jang, H. J., Shin, C. Y. e Kim, K. B. (2015). Safety Evaluation of Polyethylene Glycol (PEG) Compounds for Cosmetic Use. *Toxicol Res*, 31, pp. 105-136.

Janjua, N. R. *et al.* (2008a). Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Int J Androl*, 31, pp. 118-130.

Janjua, N. R. *et al.* (2008b). Sunscreens in human plasma and urine after repeated whole-body topical application. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 22, pp. 456-461.

Janjua, N. R. *et al.* (2004). Systemic absorption of the sunscreens benzophenone-3, octyl-methoxycinnamate, and 3-(4-methyl-benzylidene) camphor after whole-body topical application and reproductive hormone levels in humans. *J Invest Dermatol*, 123, pp. 57-61.

Jeng, H. A. e Swanson, J. (2006). Toxicity of metal oxide nanoparticles in mammalian cells. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*, 41, pp. 2699-2711.

Jimenez-Diaz, I. *et al.* (2013). Simultaneous determination of the UV-filters benzyl salicylate, phenyl salicylate, octyl salicylate, homosalate, 3-(4-methylbenzylidene) camphor and 3-benzylidene camphor in human placental tissue by LC-MS/MS. Assessment of their in vitro endocrine activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 936, pp. 80-87.

Juhasz, M. L. e Marmur, E. S. (2014). A review of selected chemical additives in cosmetic products. *Dermatol Ther*, 27, pp. 317-322.

Just, A. C. *et al.* (2010). Urinary and air phthalate concentrations and self-reported use of personal care products among minority pregnant women in New York city. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 20, pp. 625-633.

Karlsson, I. *et al.* (2009). Photodegradation of dibenzoylmethanes: potential cause of photocontact allergy to sunscreens. *Chem Res Toxicol*, 22, pp. 1881-1892.

Katsikantami, I. *et al.* (2016). A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ Int*, 97, pp. 212-236.

Kerr, A. e Ferguson, J. (2010). Photoallergic contact dermatitis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 26, pp. 56-65.

Kim, K. H., Kabir, E. e Jahan, S. A. (2016). The use of personal hair dye and its implications for human health. *Environ Int*, 89-90, pp. 222-227.

Klammer, H. *et al.* (2007). Effects of a 5-day treatment with the UV-filter octyl-methoxycinnamate (OMC) on the function of the hypothalamo-pituitary-thyroid function in rats. *Toxicology*, 238, pp. 192-199.

Klimova, Z., Hojerova, J. e Berankova, M. (2015). Skin absorption and human exposure estimation of three widely discussed UV filters in sunscreens--In vitro study mimicking real-life consumer habits. *Food Chem Toxicol*, 83, pp. 237-250.

Koniecki, D. *et al.* (2011). Phthalates in cosmetic and personal care products: concentrations and possible dermal exposure. *Environ Res*, 111, pp. 329-336.

Kopelovich, L. *et al.* (2015). Screening-level human health risk assessment of toluene and dibutyl phthalate in nail lacquers. *Food Chem Toxicol*, 81, pp. 46-53.

Kunz, P. Y. e Fent, K. (2006). Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol*, 79, pp. 305-324.

Lanigan, R. S., Yamarik, T. A. e Cosmetic Ingredient Review Expert, P. (2001). Final report on the safety assessment of PEG-6, -8, and -20 sorbitan beeswax. *Int J Toxicol*, 20 Suppl 4, pp. 27-38.

Lanone, S. *et al.* (2009). Comparative toxicity of 24 manufactured nanoparticles in human alveolar epithelial and macrophage cell lines. *Part Fibre Toxicol*, 6, pp. 14.

Larsson, K. *et al.* (2014). Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int*, 73, pp. 323-333.

Lee, Y. L. *et al.* (2003). Central neurological abnormalities and multiple chemical sensitivity caused by chronic toluene exposure. *Occup Med (Lond)*, 53, pp. 479-482.

Liao, C. e Kannan, K. (2014). Widespread occurrence of benzophenone-type UV light filters in personal care products from China and the United States: an assessment of human exposure. *Environ Sci Technol*, 48, pp. 4103-4109.

Lim, H. W., Arellano-Mendoza, M. I. e Stengel, F. (2017). Current challenges in photoprotection. *J Am Acad Dermatol*, 76, pp. S91-S99.

Lin, L. L. *et al.* (2011). Time-correlated single photon counting for simultaneous monitoring of zinc oxide nanoparticles and NAD(P)H in intact and barrier-disrupted volunteer skin. *Pharm Res*, 28, pp. 2920-2930.

Loffler, H. e Happle, R. (2003). Profile of irritant patch testing with detergents: sodium lauryl sulfate, sodium laureth sulfate and alkyl polyglucoside. *Contact Dermatitis*, 48, pp. 26-32.

Ma, R. *et al.* (2003). UV filters with antagonistic action at androgen receptors in the MDA-kb2 cell transcriptional-activation assay. *Toxicol Sci*, 74, pp. 43-50.

Mannello, F. *et al.* (2011). Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer-affected patients. *J Appl Toxicol*, 31, pp. 262-269.

Mao-Qiang, M. *et al.* (1995). Exogenous nonphysiologic vs physiologic lipids. Divergent mechanisms for correction of permeability barrier dysfunction. *Arch Dermatol*, 131, pp. 809-816.

Martino-Andrade, A. J. e Chahoud, I. (2010). Reproductive toxicity of phthalate esters. *Mol Nutr Food Res*, 54, pp. 148-157.

Martins, L. E. e Reis, V. M. (2011). Immunopathology of allergic contact dermatitis. *An Bras Dermatol*, 86, pp. 419-433.

Matsuda, S. *et al.* (2009). In vitro eye irritancy test of lauryl derivatives using the reconstructed rabbit corneal epithelium model. *Toxicol In Vitro*, 23, pp. 555-560.

Maya, S. *et al.* (2016). Multifaceted effects of aluminium in neurodegenerative diseases: A review. *Biomed Pharmacother*, 83, pp. 746-754.

Mcgrath, K. G. (2003). An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *Eur J Cancer Prev*, 12, pp. 479-485.

Milivojevic, T. *et al.* (2015). Neurotoxic potential of ingested ZnO nanomaterials on bees. *Chemosphere*, 120, pp. 547-554.

Miquel-Jeanjean, C. *et al.* (2012). Penetration study of formulated nanosized titanium dioxide in models of damaged and sun-irradiated skins. *Photochem Photobiol*, 88, pp. 1513-1521.

Mirick, D. K., Davis, S. e Thomas, D. B. (2002). Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 94, pp. 1578-1580.

Molina-Molina, J. M. *et al.* (2008). Profiling of benzophenone derivatives using fish and human estrogen receptor-specific in vitro bioassays. *Toxicol Appl Pharmacol*, 232, pp. 384-395.

Morohoshi, K. *et al.* (2005). Estrogenic activity of 37 components of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicol In Vitro*, 19, pp. 457-469.

Nakamura, N. *et al.* (2015). Effects of maternal and lactational exposure to 2-hydroxy-4-methoxybenzone on development and reproductive organs in male and female rat offspring. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 104, pp. 35-51.

Niederer, M., Stebler, T. e Grob, K. (2016). Mineral oil and synthetic hydrocarbons in cosmetic lip products. *Int J Cosmet Sci*, 38, pp. 194-200.

Nohynek, G. J. *et al.* (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicol Appl Pharmacol*, 243, pp. 239-259.

Nohynek, G. J. *et al.* (2013). Endocrine disruption: fact or urban legend? *Toxicol Lett*, 223, pp. 295-305.

Ozaez, I., Martínez-Guitarte, J. L. e Morcillo, G. (2013). Effects of in vivo exposure to UV filters (4-MBC, OMC, BP-3, 4-HB, OC, OD-PABA) on endocrine signaling genes in the insect *Chironomus riparius*. *Sci Total Environ*, 456-457, pp. 120-126.

Parlamento Europeu e Conselho da União Europeia. (2009). Regulamento (CE) nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. [Em Linha]. Disponível em <<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=PT>>. [Consultado em 1/8/2017].

Parlett, L. E., Calafat, A. M. e Swan, S. H. (2013). Women's exposure to phthalates in relation to use of personal care products. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 23, pp. 197-206.

Patzelt, A. *et al.* (2012). In vivo investigations on the penetration of various oils and their influence on the skin barrier. *Skin Res Technol*, 18, pp. 364-369.

Paul, K. B. *et al.* (2012). Developmental triclosan exposure decreases maternal, fetal, and early neonatal thyroxine: a dynamic and kinetic evaluation of a putative mode-of-action. *Toxicology*, 300, pp. 31-45.

Paul, K. B. *et al.* (2010). Developmental triclosan exposure decreases maternal and neonatal thyroxine in rats. *Environ Toxicol Chem*, 29, pp. 2840-2844.

Petry, T. *et al.* (2017). Review of data on the dermal penetration of mineral oils and waxes used in cosmetic applications. *Toxicol Lett*, 280, pp. 70-78.

Philippat, C. *et al.* (2012). Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect*, 120, pp. 464-470.

Pineau, A. *et al.* (2012a). In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz™ diffusion cell. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 110, pp. 21-26.

Pineau, A. *et al.* (2012b). In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz diffusion cell. *J Inorg Biochem*, 110, pp. 21-26.

Rampaul, A., Parkin, I. P. e Cramer, L. P. (2007). Damaging and protective properties of inorganic components of sunscreens applied to cultured human skin cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 191, pp. 138-148.

Robinson, V. C. *et al.* (2010). Final report of the amended safety assessment of sodium laureth sulfate and related salts of sulfated ethoxylated alcohols. *Int J Toxicol*, 29, pp. 151S-161S.

Rodrigues-Peres, R. M. *et al.* (2013). Aluminum concentrations in central and peripheral areas of malignant breast lesions do not differ from those in normal breast tissues. *BMC Cancer*, 13, pp. 104.

Routledge, E. J. *et al.* (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol Appl Pharmacol*, 153, pp. 12-19.

Ruszkiewicz, J. A. *et al.* (2017). Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicol Rep*, 4, pp. 245-259.

Sandborgh-Englund, G. *et al.* (2006). Pharmacokinetics of triclosan following oral ingestion in humans. *J Toxicol Environ Health A*, 69, pp. 1861-1873.

Sarveiya, V., Risk, S. e Benson, H. A. (2004). Liquid chromatographic assay for common sunscreen agents: application to in vivo assessment of skin penetration and systemic absorption in human volunteers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 803, pp. 225-231.

Sasseville, D., Alfalah, M. e Lacroix, J. P. (2015). "Parabenoia" Debunked, or "Who's Afraid of Parabens?". *Dermatitis*, 26, pp. 254-259.

Sayes, C. M. *et al.* (2006). Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci*, 92, pp. 174-185.

Schena, D., Papagrigroraki, A. e Girolomoni, G. (2008). Sensitizing potential of triclosan and triclosan-based skin care products in patients with chronic eczema. *Dermatol Ther*, 21 Suppl 2, pp. S35-38.

Schilling, K. *et al.* (2010). Human safety review of "nano" titanium dioxide and zinc oxide. *Photochem Photobiol Sci*, 9, pp. 495-509.

Schlumpf, M. *et al.* (2001). In vitro and in vivo estrogenicity of UV screens. *Environ Health Perspect*, 109, pp. 239-244.

Schlumpf, M. *et al.* (2008). Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl*, 31, pp. 144-151.

Schlumpf, M. *et al.* (2004a). Estrogenic activity and estrogen receptor beta binding of the UV filter 3-benzylidene camphor. Comparison with 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicology*, 199, pp. 109-120.

Schlumpf, M. *et al.* (2010). Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere*, 81, pp. 1171-1183.

Schlumpf, M. *et al.* (2004b). Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV filters--an update. *Toxicology*, 205, pp. 113-122.

Schmutzler, C. *et al.* (2004). Endocrine active compounds affect thyrotropin and thyroid hormone levels in serum as well as endpoints of thyroid hormone action in liver, heart and kidney. *Toxicology*, 205, pp. 95-102.

Schnuch, A. *et al.* (2011). Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol*, 164, pp. 1316-1325.

Schreurs, R. *et al.* (2002). Estrogenic activity of UV filters determined by an in vitro reporter gene assay and an in vivo transgenic zebrafish assay. *Arch Toxicol*, 76, pp. 257-261.

Scientific Committee on Consumer Safety. (2008). Opinion on toluene (its use as a solvent in nail cosmetics). [Em Linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_133.pdf>. [Consultado em 19/10/2017].

Scientific Committee on Consumer Safety. (2010). Opinion on triclosan – antimicrobial resistance. [Em Linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scs_o_023.pdf>. [Consultado em 23/09/2017].

Scientific Committee on Consumer Safety. (2012). Opinion on Zinc oxide (nano form). [Em Linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scs_o_103.pdf>. [Consultado em 25/09/2017].

Scientific Committee on Consumer Safety. (2013). Opinion on Titanium dioxide (nano form). [Em Linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scs_o_136.pdf>. [Consultado em 25/09/2017].

Scientific Committee on Consumer Safety. (2014). Revision of the opinion on the safety of aluminium in cosmetic products. [Em Linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scs_o_153.pdf>. [Consultado em 20/10/2017].

Scientific Committee on Consumer Safety. (2015a). Scientific opinion on: The Report of the ICCR Working Group-Considerations on Acceptable Trace Level of 1,4-Dioxane in Cosmetic Products [Em Linha]. Disponível em <https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/scs_o_194.pdf>. [Consultado em 07/11/2017].

Scientific Committee on Consumer Safety. (2015b). The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation 9th revision. [Em Linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_190.pdf>. [Consultado em 19/10/2017].

Scientific Committee on Cosmetics and Non Food Products. (2002). Opinion on Diethyl Phthalate. [Em Linha]. Disponível em <http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out168_en.pdf>. [Consultado em 17/09/2017].

Senzui, M. *et al.* (2010). Study on penetration of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles into intact and damaged skin in vitro. *J Toxicol Sci*, 35, pp. 107-113.

Sharma, A. K. *et al.* (2016). Zinc Oxide Nanoparticle Induces Microglial Death by NADPH-Oxidase-Independent Reactive Oxygen Species as well as Energy Depletion. *Mol Neurobiol*.

Shrivastava, R. *et al.* (2014). Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *Drug Chem Toxicol*, 37, pp. 336-347.

Shukla, R. K. *et al.* (2011). ROS-mediated genotoxicity induced by titanium dioxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicol In Vitro*, 25, pp. 231-241.

Smijs, T. G. e Pavel, S. (2011). Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol Sci Appl*, 4, pp. 95-112.

Soeiro, P. I. S. (2014). Disruptores endócrinos. [Em linha]. Disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/28605/1/Tese.pdf>. [Consultado em 07/11/2017].

Sosted, H. *et al.* (2013). Contact allergy to common ingredients in hair dyes. *Contact Dermatitis*, 69, pp. 32-39.

Stamatas, G. N. *et al.* (2008). Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci*, 50, pp. 135-142.

Steering Committee on Alternatives to Animal Testing. (2004). Guidelines for the safety assessment of a cosmetic product. [Em Linha]. Disponível em <https://www.cosmeticseurope.eu/files/3714/6407/8024/Guidelines_for_the_Safety_Assessment_of_a_Cosmetic_Product_-_2004.pdf>. [Consultado em 19/10/2017].

Takagi, Y. *et al.* (2014). A new formula for a mild body cleanser: sodium laureth sulphate supplemented with sodium laureth carboxylate and lauryl glucoside. *Int J Cosmet Sci*, 36, pp. 305-311.

Tang, R. *et al.* (2013). Associations of prenatal exposure to phenols with birth outcomes. *Environ Pollut*, 178, pp. 115-120.

Thyssen, J. P., Johansen, J. D. e Menne, T. (2007). Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis*, 56, pp. 185-195.

Tinwell, H. *et al.* (2002). Confirmation of uterotrophic activity of 3-(4-methylbenzylidene)camphor in the immature rat. *Environ Health Perspect*, 110, pp. 533-536.

Travassos, A. R. *et al.* (2011). Non-fragrance allergens in specific cosmetic products. *Contact Dermatitis*, 65, pp. 276-285.

Tsang, M. e Guy, R. H. (2010). Effect of Aqueous Cream BP on human stratum corneum in vivo. *Br J Dermatol*, 163, pp. 954-958.

Victor, F. C., Cohen, D. E. e Soter, N. A. (2010). A 20-year analysis of previous and emerging allergens that elicit photoallergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol*, 62, pp. 605-610.

Vinardell, M. P. (2015). The use of non-animal alternatives in the safety evaluations of cosmetics ingredients by the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). *Regul Toxicol Pharmacol*, 71, pp. 198-204.

Vogel, T. A. *et al.* (2017). Two decades of p-phenylenediamine and toluene-2,5-diamine patch testing - focus on co-sensitizations in the European baseline series and cross-reactions with chemically related substances. *Contact Dermatitis*, 76, pp. 81-88.

Von Euler, M. *et al.* (2000). Inhalation of low concentrations of toluene induces persistent effects on a learning retention task, beam-walk performance, and cerebrocortical size in the rat. *Exp Neurol*, 163, pp. 1-8.

Wang, J. *et al.* (2016). Recent Advances on Endocrine Disrupting Effects of UV Filters. *Int J Environ Res Public Health*, 13.

Warshaw, E. M. *et al.* (2013). Patch test reactions associated with sunscreen products and the importance of testing to an expanded series: retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001 to 2010. *Dermatitis*, 24, pp. 176-182.

Watanabe, Y. *et al.* (2015). Metabolism of UV-filter benzophenone-3 by rat and human liver microsomes and its effect on endocrine-disrupting activity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 282, pp. 119-128.

Win-Shwe, T. T. e Fujimaki, H. (2010). Neurotoxicity of toluene. *Toxicol Lett*, 198, pp. 93-99.

Witorsch, R. J. (2014). Critical analysis of endocrine disruptive activity of triclosan and its relevance to human exposure through the use of personal care products. *Crit Rev Toxicol*, 44, pp. 535-555.

Witorsch, R. J. e Thomas, J. A. (2010). Personal care products and endocrine disruption: A critical review of the literature. *Crit Rev Toxicol*, 40 Suppl 3, pp. 1-30.

Wolff, M. S. *et al.* (2008). Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect*, 116, pp. 1092-1097.

Xue, J. *et al.* (2015). Urinary levels of endocrine-disrupting chemicals, including bisphenols, bisphenol A diglycidyl ethers, benzophenones, parabens, and triclosan in obese and non-obese Indian children. *Environ Res*, 137, pp. 120-128.

Yazar, K. *et al.* (2011). Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermatitis*, 64, pp. 265-272.

Yener, G., Incegul, T. e Yener, N. (2003). Importance of using solid lipid microspheres as carriers for UV filters on the example octyl methoxy cinnamate. *Int J Pharm*, 258, pp. 203-207.

Yim, E., Baquerizo Nole, K. L. e Tosti, A. (2014). Contact dermatitis caused by preservatives. *Dermatitis*, 25, pp. 215-231.

Yu, I. T. *et al.* (2004). Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. *J Occup Environ Med*, 46, pp. 323-330.

Yu, S. H., Sood, A. e Taylor, J. S. (2016). Patch Testing for Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone-Methylisothiazolinone Contact Allergy. *JAMA Dermatol*, 152, pp. 67-72.

Yueh, M. F. e Tukey, R. H. (2016). Triclosan: A Widespread Environmental Toxicant with Many Biological Effects. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 56, pp. 251-272.

Zhang, L. *et al.* (2011). Effects of subchronic aluminum exposure on serum concentrations of iron and iron-associated proteins in rats. *Biol Trace Elem Res*, 141, pp. 246-253.

Zhou, W. *et al.* (2016). Simultaneous determination of cosmetics ingredients in nail products by fast gas chromatography with tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 1446, pp. 134-140.

Zorrilla, L. M. *et al.* (2009). The effects of triclosan on puberty and thyroid hormones in male Wistar rats. *Toxicol Sci*, 107, pp. 56-64.

Zukiewicz-Sobczak, W. A. *et al.* (2013). Allergy to selected cosmetic ingredients. *Postepy Dermatol Alergol*, 30, pp. 307-310.