



Estabilização e conservação de formulações farmacêuticas e cosméticas: aspectos de qualidade e de segurança

Márcia Lombardo

Pesquisadora Científica do Instituto Adolfo Lutz - SP, Brasil.
Autor Correspondente: marcia.lombardo@ial.sp.gov.br

RESUMO: A degradação de formulações farmacêuticas e cosméticas é atribuída principalmente à oxidação e à proliferação de micro-organismos. O objetivo deste trabalho foi discutir fundamentos da estabilização e conservação de formulações, com foco em aspectos tecnológicos e de segurança. Trata-se de uma revisão narrativa, com abordagem ampla, teórica e contextual, de literatura nacional e internacional. Os sistemas antioxidantes são úteis na estabilização química de formulações e incluem agentes quelantes, que atuam na desativação de impurezas metálicas catalisadoras da oxidação. O ácido etilendiamino tetra-acético (EDTA) é um dos quelantes mais utilizados em formulações. O EDTA já foi associado a casos de hipersensibilidade em indivíduos suscetíveis. Além disso, a pobre capacidade de biodegradação é um fator que está diminuindo sua popularidade na área cosmética. Os conservantes são agentes utilizados para prevenir a deterioração e evitar infecções. No geral, os conservantes possuem elevado potencial alergênico. As discussões relativas à segurança dos parabens são constantes, visto que estes conservantes são muito comuns em diversos tipos de produtos. Novas estratégias para conservação de formulações cosméticas e de higiene pessoal destacam o uso de adjuvantes multifuncionais. A busca de novos antioxidantes e conservantes é relevante, na medida em que contribuem com a qualidade. Ainda, é questão muito atual que sejam ambientalmente aceitáveis e não causem reações adversas ao usuário. **Palavras-chave:** Excipientes Farmacêuticos. EDTA. Conservantes. Parabens. Toxicidade.

ABSTRACT (*The stabilization and the preservation of medicinal products and cosmetics: quality and safety aspects*): The degradation of medicinal products and cosmetics is mainly attributed to oxidation reactions and microbial spoilage. The objective of this work was to discuss the principles of the chemical and microbiological stabilization of formulations, focusing on technological and safety aspects. This is a narrative review of national and international literature, adopting a broad, theoretical and contextual approach. Antioxidant systems are useful in the chemical stabilization of formulations and they include the chelating agents, which deactivate metallic impurities involved in oxidation reactions. The ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) is one of the most used chelating agents in formulations. It has already been associated with hypersensitivity in susceptible individuals. In addition, the poor biodegradability is a negative factor that is decreasing EDTA popularity in the cosmetic field. Preservatives are added in formulations to avoid microbial contamination and infections. In general, the preservatives are potentially allergenic substances. There are ongoing discussions regarding the safety of parabens, since these preservatives are very common in several categories of products. Novel strategies for preserving cosmetics and personal care products consider the use of multifunctional adjuvants. The search for new antioxidants and preservatives is relevant, as they contribute to improving the quality of products. Still, the environmentally acceptable excipients that do not cause adverse reactions are a very current issue. **Key words:** Excipients. EDTA. Preservatives. Parabens. Toxicity.

INTRODUÇÃO

O processo de desenvolvimento de formulações farmacêuticas e cosméticas envolve inovação bem como esforços para atingir os requisitos de qualidade, de modo a garantir a eficácia e a segurança do produto final [1]. A estabilidade de uma composição pode ser expressa pela sua integridade, a qual será determinante para a liberação de seus ativos e efetividade [2].

A degradação de uma formulação pode resultar em características organolépticas desagradáveis, níveis elevados de contaminação microbiana, redução no teor de ativos e/ou formação de impurezas tóxicas [2]. Tais desvios de qualidade podem comprometer a adesão do paciente e a eficácia terapêutica, trazer riscos à saúde e ainda, prejuízos ao sistema de saúde [3].

Estudos de estabilidade devem ser realizados para testar alterações na formulação diante de fatores ambientais como temperatura, luz e umidade. Eles são úteis para prever interações entre componentes, quais materiais de embalagem são mais adequados e estabelecer particularidades do processo produtivo [4]. Além disso, possibilitam investigar variações que possam ocorrer até o término da validade do produto, nas condições de mercado [5].

Para evitar degradações, certos excipientes são adicionados às formulações. Os mais utilizados na manutenção da estabilidade são aqueles que possuem funções antioxidantes, sequestrantes, conservantes, tamponantes ou modificadoras do pH [6]. Visto que a degradação resulta principalmente da exposição ao oxigênio e da proliferação de micro-organismos, a incorporação de sistemas antioxidantes e conservantes na composição torna-se necessária [7].

Os antioxidantes e os conservantes são amplamente utilizados em medicamentos, cosméticos e produtos de higiene pessoal, implicando em contato diário e repetido com estas substâncias [8,9]. A toxicidade consiste no principal fator de seleção de excipientes. Por isso, as questões relacionadas à tolerância devem ser criteriosamente consideradas por parte do formulador [10].

Neste trabalho são apresentados fundamentos da estabilização química e microbiológica de formulações farmacêuticas e cosméticas, com o objetivo de aprofundar discussões a respeito da importância dos

agentes adjuvantes na qualidade de produtos, com foco em aspectos tecnológicos e de segurança de antioxidantes e conservantes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, com abordagem ampla, teórica e contextual. Buscas on-line foram realizadas nas bases de dados *PubMed* e *Google Scholar*. O material foi selecionado de acordo com a abordagem do tema e a disponibilidade em língua portuguesa ou inglesa. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, relatos de caso e patentes. Para complementar as discussões, foram consultados livros especializados, como também guias e normas técnicas disponíveis em sítios eletrônicos de órgãos oficiais.

A pesquisa da literatura foi realizada em três etapas: (i) consulta de artigos, livros, guias ou normas sobre boas práticas de fabricação, qualidade e estabilidade de medicamentos e cosméticos; (ii) buscas direcionadas com as palavras-chave *pharmaceutical excipients, cosmetics preservation, chelating agents, metal impurities*; (iii) buscas direcionadas com as palavras-chave *EDTA dermatitis, EDTA allergy, EDTA biodegradation, parabens toxicity*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estabilização química de formulações farmacêuticas e cosméticas

Os antioxidantes são agentes de grande utilidade na tecnologia farmacêutica. A concentração de oxigênio, a temperatura, o pH, a radiação ultravioleta e a presença de metais catalisadores são fatores que propiciam reações de oxidação. Para que as composições sejam convenientemente protegidas, sistemas antioxidantes capazes de evitar ou retardar o desencadeamento de processos oxidativos são empregados [11].

Alguns antioxidantes atuam na remoção de elementos propagadores da oxidação e interrompem a cadeia de reação, enquanto há outros que exercem mecanismos preventivos, evitando a introdução de radicais iniciadores da oxidação. No primeiro grupo pode-se citar o hidroxitolueno butilado (BHT), os tocoferóis, os ésteres do ácido ascórbico e os ésteres do ácido gálico para formulações oleosas, e os sulfitos, para formulações aquosas. No segundo grupo incluem-se os

agentes quelantes ou sequestrantes, que desativam metais catalisadores da oxidação ou formadores de precipitados indesejáveis. Em geral, os agentes quelantes são utilizados em associações de antioxidantes, visando à obtenção de efeitos sinérgicos [11,12].

Impurezas metálicas em produtos originam-se principalmente da água e de matérias-primas naturais, bem como de dispositivos de fabricação e recipientes de armazenamento. As reações de oxidação ou rancificação acarretam em opacificação de emulsões e modificação de fragrâncias [13]. Componentes de fragrâncias como aldeídos e cetonas são rapidamente oxidados por traços de ferro, cobre ou manganês [12].

Na indústria farmacêutica a qualidade da água é um aspecto crítico e de rigorosas especificações físicas, químicas e microbiológicas. A remoção dos componentes de dureza, cálcio e magnésio, e outras, como ferro e manganês se faz necessária [14].

Além dos impactos negativos na estabilidade da formulação, algumas impurezas metálicas podem oferecer riscos à saúde, o que justifica os esforços das Agências Reguladoras para estabelecer concentrações limite e metodologias de avaliação de resíduos metálicos em matérias-primas e produtos. A presença de impurezas metálicas em medicamentos é frequentemente atribuída aos resíduos de reagentes e catalisadores utilizados na síntese de fármacos. Ainda, o próprio processo de manufatura é causa comum de contaminação [15].

A ocorrência de metais na natureza e a persistência no ambiente favorecem a contaminação de derivados vegetais e pigmentos. Níveis inadequados de metais pesados como chumbo e mercúrio são proibidos em cosméticos, pois podem causar sensibilização da pele ou mesmo efeitos sistêmicos nas exposições em longo prazo. Os riscos são maiores quando se considera o uso contínuo de mais de um tipo de produto, a aplicação em extensas áreas do corpo e o contato com a pele por longos períodos [16].

Os agentes quelantes são úteis na remoção de impurezas metálicas presentes na composição. O ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) e seus sais são os quelantes mais conhecidos [13,17]. Como ilustra a **Figura 1**, os quelantes funcionam como espécies doadoras de elétrons, cujas porções aniônicas formam ligações de coordenação

com cátions metálicos, resultando em anéis quelatos. Em geral, formam-se complexos metálicos neutros ou aniônicos, solúveis e estáveis, com propriedades químicas totalmente diferentes do metal livre. Os quelatos tornam o metal mais solúvel e com menor potencial de óxido-redução [11,12].

Os agentes quelantes podem ser substâncias inorgânicas, como os polifosfatos, ou orgânicas, como os ácidos hidroxilados (ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucônico) e os derivados dos ácidos aminocarboxílicos. Os agentes quelantes orgânicos são os que apresentam maior interesse farmacêutico [11]. Em cosméticos, os mais utilizados são EDTA, ácido láctico, ácido fítico e ácido glutâmico [7,18,19].

Além de prevenir a oxidação, os quelantes são capazes de potencializar antimicrobianos ou melhorar a eficácia de conservantes, o que é interessante quando se trata de resistência microbiana. Os quelantes tornam o micro-organismo mais sensível, já que a complexação de cátions polivalentes da célula microbiana altera a sua estabilidade e facilita a permeação de antimicrobianos. Adicionalmente, a remoção de metais essenciais ao metabolismo celular contribui com a atividade antimicrobiana [18-21].

Segurança de agentes quelantes: foco no ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA)

O EDTA é uma substância que possui amplas aplicações e consumo mundial muito elevado, seja pela indústria química, farmacêutica, alimentícia, agroquímica, têxtil, metalúrgica, do papel e outras [17,22,23]. Em cosméticos e produtos de higiene pessoal ele é considerado um adjuvante multifuncional, devido às propriedades antioxidantes e antimicrobianas [13].

Em medicamentos e cosméticos, o EDTA pode ainda ser útil como agente de permeação, facilitando a absorção de ativos [24-27]. Por outro lado, tal propriedade pode ser desvantajosa no caso da permeação indesejada de componentes com potencial tóxico [17].

Embora o EDTA seja considerado um sensibilizante fraco, o uso repetido pode induzir à dermatite de contato, sendo preconizadas concentrações de no máximo 2% em formulações tópicas [17]. Reações adversas ao EDTA já foram reportadas na literatura, como casos de hipersensibilidade em

indivíduos altamente suscetíveis após o uso de medicamentos, cosméticos e saneantes domissanitários contendo EDTA na composição (**Tabela 1**).

Além dos riscos à saúde, os riscos ecotoxicológicos decorrentes do emprego massivo do EDTA em produtos e processos são objeto de debate. O EDTA é amplamente liberado em efluentes domésticos e industriais. A molécula apresenta limitada capacidade de degradação e persistência no ambiente [37]. Por isso, a questão ambiental contribuiu muito para o decaimento da sua popularidade, principalmente na área cosmética [18,20,38].

A contaminação ambiental com EDTA facilita a mobilidade de íons metálicos e a eutrofização da água, alterando o ecossistema. A menor oferta de metais essenciais ao metabolismo celular pode afetar o desenvolvimento de diversos organismos. Por outro lado, a maior biodisponibilidade de alguns metais pode estimular o crescimento de outros, como as microalgas. Além disso, os complexos de EDTA podem aumentar significativamente a biodisponibilidade de metais pesados altamente tóxicos a comunidades bióticas [37,39].

O único processo natural capaz de remover complexos de EDTA do solo e das águas é a fotólise, entretanto, esta condição se limita a áreas superficiais, onde a intensidade de luz solar é maior [37]. A labilidade dos

complexos também depende do tipo de metal complexado. Os complexos com ferro, por exemplo, são muito fotoativos [22]. Em relação à biodegradação, esta dificilmente ocorre em águas subterrâneas. Além disso, o EDTA pode inibir o crescimento de diversos micro-organismos. A biodegradação do EDTA já foi demonstrada em escala laboratorial, mas com micro-organismos específicos e por vezes escassos na natureza. Infelizmente, as técnicas para eliminar quelatos de EDTA em efluentes são onerosas e apresentam riscos de originar subprodutos tóxicos [37,40].

Estabilização microbiológica de formulações farmacêuticas e cosméticas

A estabilização microbiológica de uma formulação requer não só a adição de agentes de conservação, mas também o planejamento de ações relacionadas ao controle microbiológico de matérias-primas, a validação da eficácia do sistema conservante e a escolha da embalagem primária mais adequada [7].

Os agentes conservantes são substâncias antimicrobianas utilizadas para prevenir a deterioração e prolongar a vida de prateleira de produtos, bem como para proteger o usuário de infecções. Os conservantes possibilitam manter a pureza microbiológica da formulação durante as etapas de fabricação,

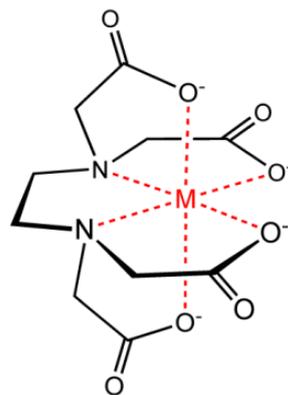


Figura 1 – Ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) em sua forma complexada com íon metálico

Tabela 1 – Casos de hipersensibilidade ao EDTA em medicamentos, cosméticos e saneantes domissanitários

Agente	Produto	Agravo	Referência
EDTA	Soluções oftálmicas	Conjuntivite aguda e dermatite vesicular periorbital em homem.	[28]
EDTA	Preparação tópica de corticóide	Dermatite úmida no rosto, pernas e braços, em mulher de 78 anos.	[29]
EDTA dissódico	Anestésico local injetável de uso odontológico	Dermatite, com inchaço e eritema no rosto, em homem de 34 anos.	[30]
EDTA dissódico, trissódico e tetrassódico	Loção cosmética	Dermatite, com eritema e pápulas pruriginosas no rosto, em mulher de 43 anos.	[31]
EDTA dissódico	Loção e creme cosmético, xampu	Dermatite, com eritema pruriginoso no rosto, pescoço e couro cabeludo, em mulher de 65 anos.	[32]
EDTA tetrassódico	Filtro solar	Dermatite, com áreas eczematosas no rosto, pescoço e dorso das mãos, em mulher de 75 anos.	[33]
EDTA dissódico	Produtos de uso tópico	Dermatite severa com placas eczematosas rosadas e escamosas, no rosto, pálpebras, orelhas, braço, dorso das mãos e pernas, em mulher de 44 anos.	[8]
EDTA e sais sódicos do EDTA	Detergentes desinfetantes (aerossol)	Rinite e asma ocupacionais.	[34]
EDTA dissódico e EDTA cálcio dissódico	Anestésico local e meio de contraste injetáveis	Reação alérgica aguda [hipersensibilidade sistêmica imediata] caracterizada por urticária, em homem de 57 anos.	[35]
EDTA dissódico	Spray nasal	Dermatite sistêmica, com erupções eritematosas nas nádegas e coxa, em homem de 76 anos.	[36]

estocagem e uso [19,21]. Porém, é importante que o seu emprego não seja considerado como um mero substituto das boas práticas de fabricação, mas sim uma ferramenta para auxiliar a garantia da qualidade do produto final [41,42].

Os agentes conservantes são substâncias antimicrobianas utilizadas para prevenir a deterioração e prolongar a vida de prateleira de produtos, bem como para proteger o usuário de infecções. Os conservantes possibilitam manter a pureza microbiológica da formulação durante as etapas de fabricação, estocagem e uso [19,21]. Porém, é importante que o seu emprego não seja considerado como um mero substituto das boas práticas de fabricação, mas sim uma ferramenta para auxiliar a garantia da qualidade do produto final [41,42].

As fontes de contaminação microbiológica na área produtiva incluem o ar, a água e as matérias-primas, principalmente aquelas de origem natural. Além disso, os micro-organismos podem ser introduzidos pelos próprios manipuladores durante o processo de fabricação. Desse modo, a adoção das boas práticas de fabricação torna-se imperativa para prevenir a contaminação microbiana, incluindo a implantação de operações unitárias e de procedimentos de limpeza validados, o monitoramento ambiental e o treinamento contínuo da equipe [41].

A água é uma das fontes mais importantes de contaminação microbiana de formulações. A qualidade microbiológica da água depende de sua origem, sendo que tratamentos de desmineralização e deionização frequentemente a melhora. Para garantir a qualidade ótima, procedimentos

complementares como ultrafiltração e radiação ultravioleta são eficazes [7].

Entretanto, certos micro-organismos são capazes de se adaptar a ambientes de baixa disponibilidade de nutrientes, a exemplo dos bacilos gram-negativos altamente resistentes e das comunidades de bactérias produtoras de biofilme [41]. Nos biofilmes, as células microbianas produzem uma matriz viscosa de substâncias poliméricas que as envolvem, o que lhes confere elevada resistência e aderência às superfícies. Os biofilmes representam um sério problema às indústrias e podem afetar processos de maneira crítica, principalmente sistemas de água e tubulações e ainda, causar a contaminação microbiana de produtos [43].

Algumas formulações oferecem um ambiente muito rico para a proliferação de micro-organismos, especialmente formulações de base aquosa e acondicionadas em embalagens de uso repetido. Nas preparações estéreis multidoses, tais como medicamentos injetáveis e colírios, os conservantes são adicionados para manter a esterilidade inicial. A formulação deverá então se tornar um ambiente hostil e a atividade do conservante suficientemente rápida para garantir a eliminação de micro-organismos introduzidos pelo consumidor durante o uso [18,41].

A contaminação microbiana de formulações farmacêuticas e cosméticas pode causar alterações organolépticas e físico-químicas indesejáveis, como descoloração, pontos pigmentados, formação de gases e odores, quebra de emulsões, modificações reológicas e no pH. Produtos contaminados representam riscos à saúde, especialmente para pacientes suscetíveis, queimados e com lesões na pele [41].

As infecções relacionadas a cosméticos são muito difíceis de serem documentadas e geralmente estão associadas a patógenos oportunistas e pacientes imunodeprimidos. No entanto, é possível que o uso de cosméticos contaminados ocorra com frequência na população, sem suspeitas de infecções. Estes riscos serão maiores para indivíduos de pele sensível ou que apresentam doenças dermatológicas [20].

Os testes para avaliar a eficácia de sistemas conservantes em formulações farmacêuticas e cosméticas incluem micro-organismos patogênicos que podem contaminar produtos, como *Staphylococcus*

aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*, bem como espécies que são consideradas recorrentes durante o monitoramento da área de fabricação do produto em questão [42,44].

Os micro-organismos patogênicos mais encontrados em cosméticos são *S. aureus* e *P. aeruginosa*, devido à habilidade que possuem para proliferar em diversos tipos de substratos. Além destes, fungos dos gêneros *Aspergillus* sp e *Candida* sp são muito frequentes [7,20].

S. aureus é um cocco gram-positivo que habita a microbiota da pele e da região nasal humana, sendo sua presença indicativa de falta de higiene e manipulação inadequada. *P. aeruginosa* é um bacilo gram-negativo altamente resistente e patogênico e que já foi apontado como causa de infecções oculares graves pelo uso de produtos oftálmicos contaminados. Outro bacilo gram-negativo relevante na contaminação de produtos é a *E. coli*. Os coliformes podem desenvolver resistência com facilidade e estão associados à contaminação fecal. Em relação aos fungos, *C. albicans* é frequentemente encontrada em mucosas humanas. Tanto *C. albicans* (levedura) como *A. brasiliensis* (fungo filamentoso) apresentam distribuição ubíqua na natureza. *A. brasiliensis* é considerado o principal bolor envolvido na decomposição de formulações [7,41].

A escolha do agente conservante mais adequado para um produto não é tarefa fácil e exige a avaliação de múltiplos fatores, como espectro de ação necessário, grau de toxicidade, compatibilidade a outros componentes da formulação, compatibilidade fisiológica e custos [41]. As concentrações permitidas para conservantes e misturas de conservantes baseiam-se na categoria do produto, suas restrições e modo de utilização. Entretanto, as normas não são totalmente harmonizadas, podendo certos conservantes ter o uso permitido em determinados países e proibido em outros [7].

Diversas substâncias podem ser empregadas para a conservação de cosméticos e produtos de higiene pessoal (**Tabela 2**), incluindo agentes antissépticos como triclosan, álcool benzílico, clorexidina, tiomersal e outros. O fenoxietanol e os ácidos orgânicos são geralmente utilizados em misturas de conservantes [7,19-21].

Os agentes conservantes podem apresentar diferentes mecanismos de ação antimicrobiana, dependendo da estrutura química e do grupo funcional da molécula. Do ponto de vista de conservação, o uso de altas concentrações é mais efetivo, porém, de maior toxicidade, enquanto que concentrações muito baixas favorecem o desenvolvimento de resistência microbiana [7].

Apesar de existir uma ampla gama de conservantes aprovados, a área cosmética tem sido dominada pelos parabenos, formaldeídos, liberadores de formaldeído e isotiazolinonas. Dentre estes, os parabenos são predominantes, sendo encontrados em diversos tipos de produtos e em diferentes níveis de concentração [20].

Segurança de agentes conservantes e o debate sobre os parabenos

A segurança é uma questão prioritária na ciência da conservação, uma vez que a toxicidade é uma característica intrínseca dos antimicrobianos. A atividade contra as células microbianas implica em toxicidade às células humanas, assim, existe uma relação direta entre efeito antimicrobiano e toxicidade. Portanto, os conservantes mais efetivos são em sua maioria os mais tóxicos ao usuário [7,41].

Os agentes conservantes são substâncias de baixo peso molecular e elevado potencial para causar reações de intolerância durante o contato. Em cosméticos, os conservantes representam o maior grupo de substâncias alergênicas depois das fragrâncias. Entretanto, a duração, a frequência e a via de exposição são fatores a serem considerados [7].

Indivíduos suscetíveis são propensos a desenvolver dermatite alérgica a conservantes. Quanto maior a exposição, maior a probabilidade de reações indesejáveis, sendo que os efeitos podem se manifestar logo no primeiro contato ou após anos de uso, desde uma leve irritação na pele até quadros mais críticos [7,9].

Formaldeídos, liberadores de formaldeído e isotiazolinonas são os agentes mais associados a quadros de alergia. Os casos envolvendo parabenos são relativamente raros, em vista do uso extensivo destes conservantes pela população. Contudo, estudos sugerem que os parabenos são disruptores endócrinos e possuem atividade estrogênica relacionada ao

desenvolvimento de câncer de mama [9,18,20,45].

Os parabenos são ésteres alquílicos do ácido para-hidroxibenzoico (**Figura 2**). Quanto maior a cadeia alquílica da molécula (R), maior a lipofilicidade e a atividade antimicrobiana. Os parabenos mais comuns são metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, isopropilparabeno e butilparabeno. Muitas vezes eles são associados, a fim de aumentar a eficácia e reduzir as concentrações individuais [7,9,45,46].

As principais vantagens atribuídas aos parabenos são o amplo espectro de ação antibacteriana e antifúngica e os baixos custos. Por isso, estes conservantes são muito comuns na composição de diversos tipos produtos, como medicamentos, cosméticos e alimentos. Outras vantagens incluem pH próximo à neutralidade, estabilidade em temperaturas elevadas e não interferência na cor, odor e viscosidade de formulações [23,45,46].

Os parabenos atuam na inibição da síntese de proteínas, enzimas e material genético da célula microbiana. Além disso, podem influenciar o transporte de nutrientes e interagir com canais iônicos, modificando a permeabilidade e a estabilidade da célula microbiana. Ainda, há estudos que sugerem alterações em mecanismos relacionados com o consumo de oxigênio nas mitocôndrias de fungos [7].

A permeação cutânea dos parabenos e a capacidade de atingir a circulação sistêmica dependem do veículo de solubilização e da própria composição da formulação, além de fatores relacionados ao uso, como reaplicação e oclusão do produto na pele [46].

Alguns autores afirmam que os parabenos não são substâncias irritantes e que após a permeação do estrato córneo a molécula é convertida em metabólitos menos tóxicos. Existem ainda discussões sobre o fenômeno denominado paradoxo parabeno, no qual peles sensíveis não reagem no contato com parabenos, mas reagem facilmente quando se encontram traumatizadas ou eczematosas. Além disso, a atividade estrogênica após a absorção tem sido considerada muito fraca para as concentrações usualmente adotadas [46].

Por outro lado, há autores que defendem a necessidade de prevenir a exposição, visto que os mecanismos toxicológicos, a bioacumulação tecidual, o

sinergismo a outros agentes e os impactos da exposição em longo prazo não são conhecidos. É neste contexto que muitos fabricantes de cosméticos e produtos de higiene pessoal começaram a apostar em formulações livres de parabenos. Alguns países baniram o uso destes conservantes, principalmente em produtos para o público infantil [45].

Outro aspecto negativo decorrente do uso indiscriminado de parabenos é a questão ambiental. Embora biodegradáveis os parabenos podem ser encontrados em águas superficiais e sedimentos, devido ao elevado consumo de inúmeros produtos contendo parabenos pela população. A introdução

contínua no meio ambiente e a formação de derivados mais persistentes levantam discussões a respeito da toxicidade a organismos aquáticos e dos riscos potenciais à saúde humana [7,45,47].

Na verdade, as questões de segurança relativas aos parabenos é um debate constante. Atualmente, vinte substâncias da classe dos parabenos foram consideradas seguras em cosméticos quando adotadas as práticas usuais. Segundo os especialistas, não existem evidências suficientes do potencial de bioacumulação por toda a vida e da relação

Tabela 2 – Exemplos de agentes conservantes utilizados em formulações cosméticas

Classe de componentes	Exemplos [7]
Ácidos orgânicos	ácido benzoico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido dehidroacético, ácido fórmico, ácido undecilênico, ácido cítrico
Fenóis e álcoois	parabenos, triclosan, orto-fenilfenol, clorocresol, cloroxilenol, benzilhemiformal, clorofeno, bromoclorofeno, clorfesina, clorobutanol, fenoxietanol, fenoxipropanol, álcool benzílico, álcool diclorobenzílico
Aldeídos e liberadores de formaldeídos	formaldeído, paraformaldeído, glutaraldeído, imidazolidinil ureia, diazolidinil ureia, quaternium-15, DMDM hidantoína, bronopol, bronidox, hexetidina, hexametilenotetramina
Isotiazolinonas	metilisotiazolinona, metilcloroisotiazolinona
Biguanidas	clorexidina, poliaminopropil biguanida
Compostos de amônio quaternário	cloreto de benzalcônio, cloreto de berrentrimônio, cloreto/brometo de cetrimônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto/brometo de esteartrimônio
Compostos nitrogenados	alquilaminas, alquilamidas, etil lauroil arginato
Derivados metálicos	compostos organomercurados, cloreto de prata
Compostos inorgânicos	sulfitos e bissulfitos

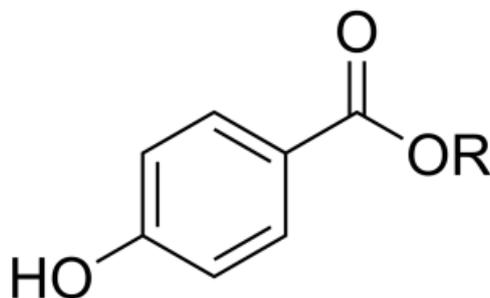


Figura 2 – Estrutura química geral dos parabenos

causal entre exposição e efeitos adversos à saúde. Uma estimativa de uso diário e concomitante de diferentes produtos para o cuidado pessoal, todos contendo parabens, revelou margem de segurança aos consumidores. Além disso, os dados de biomonitoramento indicaram risco muito baixo de exposição sistêmica [49].

Novas estratégias de conservação de cosméticos e produtos de higiene pessoal

Um agente conservante ideal é aquele capaz de exercer efeitos primários e seletivos à célula microbiana. Para o desenvolvimento de produtos cada vez mais seguros, as pesquisas de novos agentes conservantes e o aprimoramento de sistemas convencionais devem ser estimulados [7,41]. O emprego de conservantes menos tóxicos ou a associação de substâncias que potencializam a atividade antimicrobiana podem reduzir a concentração de conservantes na formulação e melhorar o perfil toxicológico [18,21].

A capacidade do produto final em resistir à contaminação microbiana é um aspecto relevante durante o desenvolvimento, visto que alguns componentes da formulação podem ter influência positiva na eficácia antimicrobiana e permitir a redução das concentrações usuais de conservantes [7]. Neste sentido, o estabelecimento de uma concentração ótima pode manter um equilíbrio entre potência e segurança, de forma a minimizar a ocorrência de efeitos indesejáveis [19,20].

A tecnologia de barreiras é uma abordagem muito utilizada na conservação de alimentos e cada vez mais tem sido aplicada na produção de cosméticos. Esta abordagem fundamenta-se na combinação de uma série de impedimentos para diminuir ou eliminar a contaminação microbiana, tais como o controle da atividade de água e do pH da formulação, o cumprimento das boas práticas de fabricação e novas tecnologias de produção e de acondicionamento. Isto possibilita a obtenção de efeitos sinérgicos para a proteção do produto e até a diminuição da quantidade de

conservantes necessária à estabilidade da formulação [18,21].

Estratégias para o desenvolvimento de produtos livres de conservantes sintéticos são promissoras, seja pelo emprego de agentes alternativos ou de adjuvantes multifuncionais. A eliminação total de agentes conservantes em uma formulação resulta em produtos denominados autoconservantes. Entretanto, tais estratégias nem sempre garantem a completa eliminação de efeitos irritantes ou sensibilizantes da formulação [18,19].

Os adjuvantes multifuncionais são substâncias que contribuem na conservação microbiológica da formulação, pois além de possuírem propriedades desejáveis, como hidratantes e antioxidantes, apresentam atividade antimicrobiana. Estes adjuvantes são muito úteis no controle de micro-organismos resistentes. Algumas substâncias podem apresentar mecanismos de ação específicos, mas no geral os adjuvantes multifuncionais reduzem a tensão superficial, aumentam a permeabilidade ou rompem a membrana celular microbiana [18,19].

Dentre os adjuvantes multifuncionais aprovados em cosméticos e produtos para higiene pessoal destacam-se substâncias emolientes, surfactantes, antioxidantes, quelantes e antimicrobianos de origem natural (**Tabela 3**). Muitas vezes, os adjuvantes multifuncionais são utilizados em combinação ou em misturas contendo conservantes convencionais, sintéticos ou naturais, resultando em sistemas antimicrobianos muito eficazes [18,19,21].

Segundo Polson et al. [50], a necessidade de agentes antimicrobianos eficientes e não prejudiciais ao meio ambiente é crescente. Estes autores propuseram composições biocidas contendo concentrações reduzidas de antimicrobianos associados à quelantes de elevada afinidade e seletividade para ferro. Dentre as inúmeras aplicações mencionadas para tais composições, ressalta-se

Tabela 3 – Exemplos de adjuvantes multifuncionais úteis na conservação de cosméticos

Classe de componentes	Exemplos [18,19]
Glicóis (emolientes)	propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, hexilenoglicol
Compostos polares de cadeia média (emolientes)	caprililglicol, álcool fenetílico, etilexilglicerina, ácidos graxos saturados de cadeia média e seus monoésteres (ácido heptanoico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, gliceril caprilato, gliceril caprato, caprilato de sorbitano)
Surfactantes	dodecilsulfato de sódio, polisorbato 80, monoacetato de dodecilguanidina
Antioxidantes fenólicos	propilgalato, ácido cafeico, ácido cumárico, ácido ferúlico
Agentes quelantes	EDTA, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fítico
Pigmentos/filtros solares	óxido de zinco, nanopartículas de dióxido de titânio
Óleos essenciais	tomilho, orégano, alecrim, lavanda, canela, melaleuca, calêndula, dentre outros
Extratos vegetais	amora-vermelha, maquiberry, goiaba chilena, noz-da-Índia, caju, hidrastis, santolina, madressilva, dentre outros
Componentes isolados de matérias-primas naturais	quitosana (crustáceos), totarol (<i>Podocarpus nagi</i>), ácido úsnico (liquens)
Probióticos (metabólitos microbianos)	matérias-primas vegetais fermentadas
Peptídeos antimicrobianos	peptídeos naturais de origem animal e análogos sintéticos
Componentes de fragrâncias	ácido p-anísico, ácido levulínico

o controle microbiológico de sistemas aquosos industriais, a conservação de produtos de higiene pessoal ou como antissépticos em formulações farmacêuticas e cosméticas.

Siegert [38] propôs a estabilização microbiológica de formulações cosméticas pela associação de adjuvantes multifuncionais. O

agente quelante diacetato tetrassódico de glutamato, altamente biodegradável, melhorou a eficácia antimicrobiana e possibilitou a redução da concentração de diversos adjuvantes. Narayanan et al. [21] demonstraram a eficácia antimicrobiana de produtos para higiene pessoal livres de

conservantes. Novamente, os efeitos sinérgicos no controle da contaminação microbiana foram obtidos pela associação de agentes antioxidantes e quelantes, resultando em formulações autoconservantes.

CONCLUSÃO

Os agentes adjuvantes são substâncias adicionadas em formulações farmacêuticas e cosméticas com diversas finalidades, principalmente para melhorar a aceitabilidade, o desempenho do ativo e para evitar problemas de degradação. Os antioxidantes e os conservantes são adjuvantes importantes para a qualidade do produto final. A busca de novos agentes visa o aprimoramento da estabilidade química e microbiológica da formulação. Ainda, é questão muito atual que sejam ambientalmente aceitáveis e com potencial reduzido em causar reações adversas ao usuário. Muitos adjuvantes adicionados em formulações têm sido identificados como poluentes emergentes. A pesquisa de quelantes biodegradáveis e de conservantes menos tóxicos é de fato uma tendência, especialmente na área cosmética.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre as Diretrizes Gerais de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos. RDC n.301, 21 agosto 2019. Diário Oficial da União – Seção I. 22 agosto 2019:64.
2. Luiza VL, Castro CGSO, Nunes JM. Aquisição de medicamentos no setor público: o binômio qualidade-custo. *Cad Saúde Pública*. 1999;15(4):769-76.
3. Lombardo M, Eserian JK. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. *Rev Adm Saúde*. 2017;67(Abr-Jun).
4. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências. RDC n.318, 6 novembro 2019. Diário Oficial da União – Seção I. 7 novembro 2019:97-101.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
6. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Farmaco*. 1999;54(1-2):1-14.
7. Halla N, Fernandes IP, Heleno SA, Costa P, Boucherit-Otmani Z, Boucheirt K, Rodrigues AE, Ferreira ICFR, Barreiro MF. Cosmetics preservation: a review on present strategies. *Molecules*. 2018;23(7):1-41.
8. Pruitt C, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis from ethylenediaminetetraacetic acid. *Dermatitis*. 2010;21(2):121-2.
9. Deza G, Giménez-Arnau AM. Allergic contact dermatitis in preservatives: current standing and future options. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(4):263-8.
10. Pifferi G, Restani P. The safety of pharmaceutical excipients. *Il Farmaco*. 2003;58(8):541-50.
11. Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia Farmacêutica. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1996.
12. Hart JR. EDTA-type chelating agents in everyday consumer products: Some medicinal and personal care products. *J Chem Educ*. 1984;61(12):1060-1.
13. Abrutyn ES. Deciphering chelating agent formulas. In: *Cosmetics & Toiletries*. 2013. <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/function/aids/premium-deciphering-chelating-agent-formulas-215885521.html>. Accessed 12 Nov 2019.
14. Pahwa R, Piplani M, Sharma PC, Nanda A. Validation aspects of water treatment systems for pharmaceutical products. *Trop J Pharm Res*. 2010;9(1):81-90.
15. Wollein U, Bauer B, Habernegg R, Schramek N. Potential metal impurities in active pharmaceutical substances and finished medicinal products - A market surveillance study. *Eur J Pharm Sci*. 2015;77(18 September 2015):100-5.

16. Bocca B, Pino A, Alimonti A, Forte G. Toxic metals contained in cosmetics: a status report. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2014;68(3):447-67.
17. Lanigan RS, Yamarik TA. Final report on the safety assessment of EDTA, calcium disodium EDTA, Diammonium EDTA, Dipotassium EDTA, Disodium EDTA, TEA-EDTA, Tetrasodium EDTA, Tripotassium EDTA, Trisodium EDTA, HEDTA, and Trisodium HEDTA. *Int J Toxicol*. 2002;21(Suppl 2):95-142.
18. Varvaresou A, Papageorgiou S, Tsirivas E, Protopapa E, Kintziou H, Kefala V, Demetzos C. Self-preserving cosmetics. *Int J Cosmet Sci*. 2009;1(3):163-7.
19. Herman A. Antimicrobial ingredients as preservative booster and components of self-preserving cosmetic products. *Curr Microbiol*. 2018.
20. Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD. Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Derm*. 2009;60(2):70-8.
21. Narayanan M, Sekar P, Pasupathi M, Mukhopadhyay T. Self-preserving personal care products. *Int J Cosmet Sci*. 2017;39(3):301-9.
22. World Health Organization. Edetic acid (EDTA) in Drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Geneva: World Health Organization; 2003.
23. Krokidis AA, Megoulas NC, Koupparis MA. EDTA determination in pharmaceutical formulations and canned foods based on ion chromatography with suppressed conductimetric detection. *Anal Chim Acta*. 2005;535(1-2):57-63.
24. Malik Z, Kostenich G, Roitman L, Ehrenberg B, Orenstein A. Topical application of 5-aminolevulinic acid, DMSO and EDTA: protoporphyrin IX accumulation in skin and tumours of mice. *J Photochem Photobiol B*. 1995;28(3):213-8.
25. Kikuchi T, Suzuki M, Kusai A, Iseki K, Sasaki H. Synergistic effect of EDTA and boric acid on corneal penetration of CS-088. *Int J Pharm*. 2005;290(1-2):83-9.
26. Aguilera A, Bermudez Y, Martínez E, Marrero MA, Muñoz L, Páez R, Tamargo B, Hernández LF, García O. Formulation development of a recombinant Streptokinase suppository for hemorrhoids treatment. *Biotechnol Appl*. 2013;30(3):182-6.
27. Gross DF. Skin care products containing multiple enhancers. Patent WO 2009/046116 A1. 2009 Apr 9
28. Raymond JZ, Gross PR. EDTA: preservative dermatitis. *Arch Dermatol*. 1969;100(4):436-8. *apud* de Groot AC. Contact allergy to EDTA in a topical corticosteroid preparation. *Contact Dermatitis*. 1986;15(4):250-2.
29. de Groot AC. Contact allergy to EDTA in a topical corticosteroid preparation. *Contact Dermatitis*. 1986;15(4):250-2.
30. Bhushan M, Beck MH. Allergic contact dermatitis from disodium ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA) in a local anaesthetic. *Contact Dermatitis*. 1998;38(3):183.
31. Kimura M, Kawada A. Contact dermatitis due to trisodium ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA) in a cosmetic lotion. *Contact Dermatitis*. 1999;41(6):341.
32. Soga F, Izawa K, Inoue T, Katoh N, Kishimoto S. Contact dermatitis due to disodium ethylenediamine-tetraacetic acid in cosmetics and shampoo. *Contact Dermatitis*. 2003;49(2):105.
33. Sánchez-Pedreño P, García-Bravo B, Frías-Iniesta J. Contact allergy to tetrasodium EDTA in a sunscreen. *Contact Dermatitis*. 2009;61(2):125-6.
34. Laborde-Castérot H, Villa AF, Rosenberg N, Dupont P, Lee HM, Garnier R. Occupational rhinitis and asthma due to EDTA-containing detergents or disinfectants. *Am J Ind Med*. 2012;55(8):677-82.
35. Russo PA, Banovic T, Wiese MD, Whyte AF, Smith WB. Systemic allergy to EDTA in local anesthetic and radiocontrast media.

- Journal Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2(2):225-9.
36. Rajan JP, Cornell R, White AA. A case of systemic contact dermatitis secondary to edetate disodium. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(4):607-8.
37. Oviedo C, Rodríguez J. EDTA: the chelating agent under environmental scrutiny. *Quim Nova.* 2003;26(6):901-5.
38. Siegert W. Boosting the antimicrobial efficiency of multifunctional additives by chelating agents. *SOFW Journal.* 2014;140(1/2):1-6.
39. Schmidt CK, Brauch HJ. Impact of aminopolycarboxylates on aquatic organisms and eutrophication: overview of available data. *Environ Toxicol.* 2004;19(6):620-37.
40. Nörtemann B. Biodegradation of EDTA. *Appl Microbiol Biotechnol.* 1999;51(6):751-9.
41. Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AF. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. São Paulo: Atheneu; 2010.
42. United States Pharmacopeia 37th ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention; 2017.
43. Vishwakarma V. Impact of environmental biofilms: Industrial components and its remediation. *J Basic Microbiol.* 2019; Dec 19:1-9.
44. Giorgio A, Miele L, Bonis SD, Conforti I, Palmiero L, Guida M, Libralato G, Aliberti F. Microbiological stability of cosmetics by using challenge test procedure. *J Pure Appl Microbiol.* 2018;12(1):23-8.
45. Genuis SJ, Birkholz D, Curtis L, Sandau C. Paraben levels in an urban community of Western Canada. *ISRN Toxicol.* 2013.
46. Jungman E, Laugel C, Baillet-Guffroy A. Assessing the safety of parabens: percutaneous penetration and risk analysis. *Cosmetics & Toiletries*, November 14, 2013.
47. Yamamoto H, Tamura I, Hirata Y, Kato J, Kagota K, Katsuki S, Yamamoto A, Kagami Y, Tatarazako N. Aquatic toxicity and ecological risk assessment of seven parabens: Individual and additive approach. *Sci Total Environ.* 2011;410-411:102-11.
48. Haman C, Dauchy X, Rosin C, Munoz JF. Occurrence, fate and behavior of parabens in aquatic environments: a review. *Water Res.* 2015;68:1-11.
49. Heldreth B. Parabens são seguros. *Cosmetics & Toiletries (Brasil).* 2019;31(jan-fev):36-7.
50. Polson G, Jourden J, Zheng Q, Prioli RM, Ciccognani D, Choi S; Arch Chemicals, Inc. (US). Biocidal compositions comprising iron chelators. Patent WO 2014/059417 A1. 2014 Apr 17