

Impacto dos Conservantes Utilizados em Cosméticos na Microbiota Cutânea *IMPACT OF PRESERVATIVES USED IN COSMETICS ON THE SKIN MICROBIOTA*

BARBOSA, Isamara Rodrigues¹; OLIVEIRA, Marília de Freitas²; ROCHA, Natália Conceição

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ²Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ³ Professora Mestre do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco

natalia.rocha@usf.edu.br

RESUMO. A microbiota refere-se ao conjunto de microrganismos que habitam a pele, desempenhando funções de defesa e formando uma barreira no tecido cutâneo. Garantir a segurança microbiológica em formulações cosméticas é necessário para manter um prazo de validade aceitável, aumentando assim a vida útil dos produtos para evitar a perda de sua eficácia e eficiência e impedir o crescimento indesejado de microrganismos viabilizando a segurança do consumidor contra microrganismos de alto teor patogênico. A estratégia da utilização desses agentes químicos envolve mecanismos com ação antimicrobiana e antibactericida que atuam de forma intrínseca em alvos que possam perturbar a homeostase da pele. Todavia, a exposição a altas doses desses elementos pode ser extremamente prejudicial à saúde e acarretar em efeitos tóxicos significativos para o indivíduo a longo prazo quando expostos a essas substâncias. Desse modo, é fundamental usar compostos com menor potencial disruptivo para a pele, juntamente com métodos de formulação que minimizem os efeitos negativos dos conservantes. Isso ajuda a prevenir futuras complicações dermatológicas que possam comprometer o microbioma, tornando a barreira epidérmica mais vulnerável a bactérias nocivas.

Palavras-chave: Conservantes, cosméticos, microbiota cutânea.

ABSTRACT. Microbiota refers to the set of microorganisms that inhabit the skin, performing defense functions and forming a barrier in the cutaneous tissue. Ensuring microbiological safety in cosmetic formulations is necessary to maintain an acceptable shelf life, preventing the unwanted growth of microorganisms and ensuring consumer safety against pathogenic microorganisms. The strategy for using these chemical agents involves mechanisms with antimicrobial action that act intrinsically on targets that may disrupt skin homeostasis. However, exposure to high doses of these elements can be extremely detrimental to health and lead to significant toxic effects for individuals exposed to these substances. Therefore, it is essential to use compounds with lower disruptive potential for the skin, along with formulation methods that minimize the negative effects of preservatives. This helps prevent future dermatological complications that could compromise the microbiome, making the epidermal barrier more vulnerable to harmful bacteria.

Keywords: Preservatives, cosmetics, cutaneous microbiota.



INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (2008), os cosméticos "são formulações compostas por substâncias naturais ou sintéticas, destinadas ao uso externo em várias partes do corpo humano, como pele, cabelo, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral. Seu objetivo principal ou exclusivo é limpar, perfumar, alterar a aparência, corrigir odores corporais, proteger, ou manter essas partes em bom estado."

A indústria de cosméticos está em plena expansão. Dados de 2019 demonstram que o Brasil é o quarto maior mercado global de beleza e cuidados pessoais, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, China e Japão (ABIHPEC, 2020). Com o aumento da produção e consumo desses produtos, os regulamentos que assegurem a segurança em sua fabricação precisam ser constantemente atualizados. Nesse contexto, o uso de conservantes é vital para aumentar a estabilidade e qualidade dos produtos, inibindo o crescimento de microrganismos potencialmente patogênicos, que podem alterar as propriedades físicas, químicas e farmacológicas (SCHMITT et al., 2022).

O controle das substâncias e suas concentrações é importante, pois os conservantes apresentam atividade residual na pele após a aplicação, uma vez que os compostos utilizados permanecem ativos no produto, interagindo com a microbiota cutânea e afetando o equilíbrio local (PINTO et al., 2021). A ANVISA, por meio da Resolução de Diretoria Colegiada N° 806, de 3 de agosto de 2023, regula as concentrações permitidas de substâncias em cosméticos, fornecendo a lista de conservantes e suas quantidades máximas autorizadas.

A pele humana é o maior órgão do corpo, desempenha um papel fundamental como uma barreira física e imunológica, também abriga uma diversidade de microrganismos que formam a microbiota cutânea, incluindo bactérias, leveduras, vírus e ácaros. Essa característica confere à pele uma relevância vital para a saúde (ZHANG et al., 2023). Nos últimos tempos, surgiram preocupações a respeito das possíveis modificações na microbiota da pele e dos potenciais danos causados por conservantes em produtos cosméticos quando aplicados na derme (ZHANG et al., 2023).

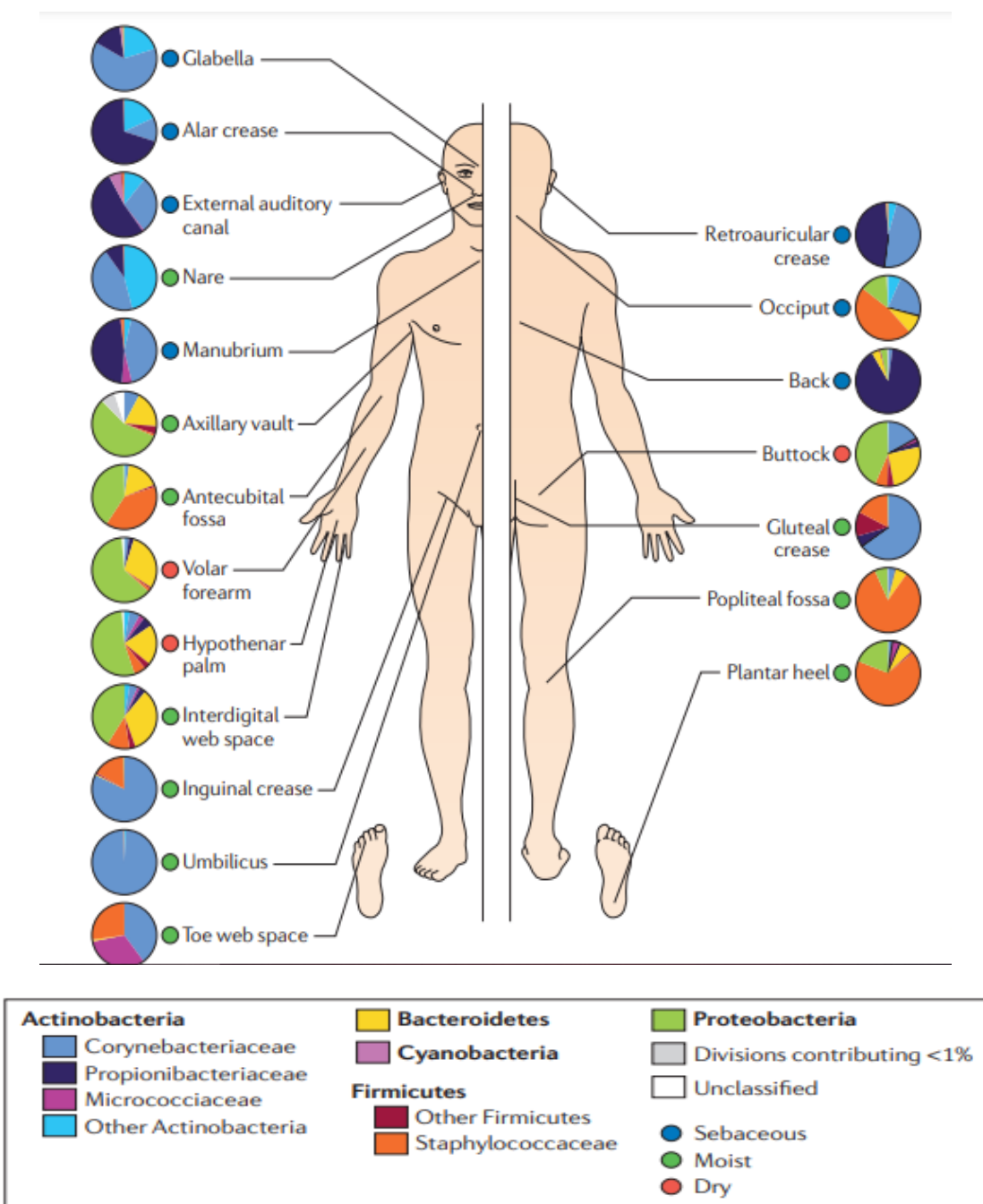
Microbiota Cutânea e Sua importância

A pele desempenha diversas funções essenciais em nosso corpo. Além de servir como uma barreira física que nos protege contra a entrada de microrganismos, ela desempenha um papel crucial na regulação da temperatura corporal, na prevenção da desidratação e na resposta à dor. Além disso, a pele funciona como habitat para uma variedade de microrganismos que têm funções importantes na proteção e preservação. A microbiota cutânea contribui significativamente para o equilíbrio da população de microrganismos que residem em nossa pele, desempenhando um papel vital na prevenção da adesão de bactérias patogênicas, facilitando respostas imunológicas e promovendo a reparação tecidual (HRESTAK et al., 2022).

Entre os principais filos identificados na microbiota da pele estão a *Actinobacteria* (36-51%), *Firmicutes* (24-34%), *Proteobacteria* (11-16%), e *Bacteroidetes* (6-9%). Dentre as espécies que compõem a microbiota cutânea, *Staphylococcus* sp., *Corynebacterium* sp., *Candida* sp. e *Cutibacterium* sp. constituem cerca de 60% da população bacteriana (Figura 1). A disbiose (Desequilíbrio na microbiota) pode causar danos e levar a uma redução na população bacteriana (HRESTAK et al., 2022; CRUZ; COVARRUBIAS; OCARIZ., 2022).



Figura 1. Distribuição topográfica de microrganismos na pele.



Fonte: Figura adaptada de Grice e Segre, 2013.

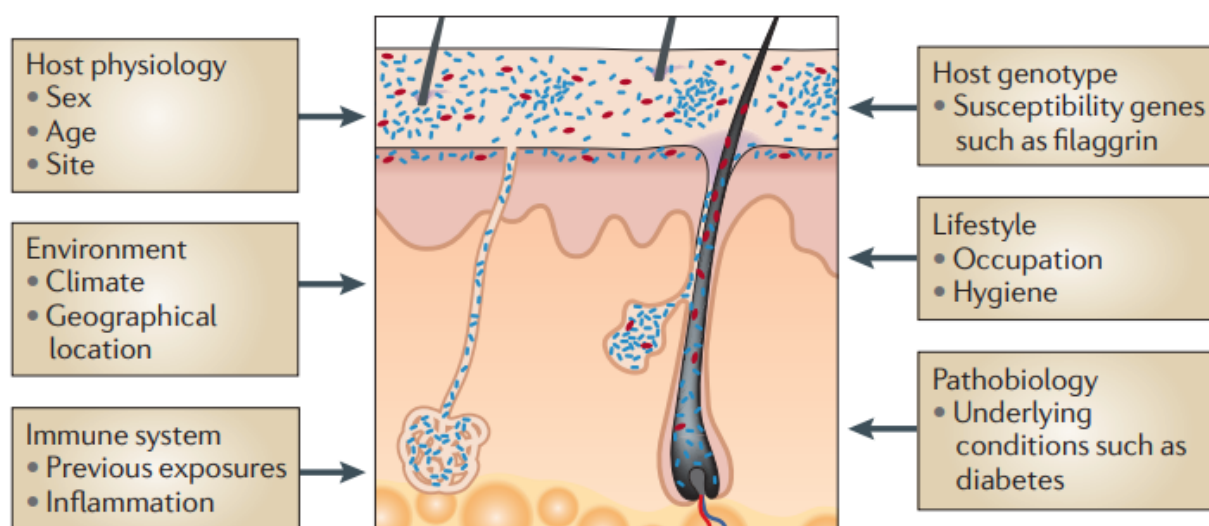
A capacidade de um microrganismo causar doenças depende do sistema imunológico do hospedeiro, de sua predisposição genética ou de sua localização na microbiota. Algumas



respostas contra esses agentes são resultado do aumento de bactérias específicas presentes na região (BELKAID; TAMOUTONOUR, 2016).

A disbiose está associada a fatores patológicos da pele, como a perda de filotipos de *Cutibacterium acnes*, e à dermatite atópica, que está relacionada ao aumento de estirpes de *Staphylococcus aureus* virulentas e *Staphylococcus epidermidis* comensais (Figura 2). Além disso, também está ligada a condições não patológicas, como pele sensível e seca. Portanto, esse tecido acaba sendo o alvo de infecções primárias e secundárias causadas pela população comensal presente na microbiota (BELKAID; TAMOUTONOUR, 2016; FOURNIÈRE, 2020).

Figura 2. Microrganismos componentes da microbiota cutânea e interferentes na composição da microbiota.



Fonte: Figura adaptada de Grice e Segre 2011.

Cosméticos e Conservantes

A indústria cosmética emprega diversos mecanismos para evitar a contaminação por microorganismos, sem comprometer de forma significativa o produto final. Uma abordagem é a utilização de conservantes químicos, tanto sintéticos quanto naturais. Os conservantes mais comumente empregados em produtos cosméticos são selecionados com base em sua composição química. Estes incluem ácidos orgânicos, álcoois e fenóis, aldeídos e liberadores de formaldeído, isotiazolinonas, biguanidas, compostos quaternários de amônio, compostos nitrogenados, derivados de metais pesados e compostos inorgânicos (HALLA et al., 2018).

A escolha do conservante adequado é determinada com base em suas propriedades organolépticas, e sua eficácia é confirmada por meio de testes de desafio, acompanhados de análises dos ingredientes ativos para alcançar os melhores resultados. Além disso, um bom conservante deve exibir amplo espectro de atividade, capaz de eliminar diversos tipos de patógenos, e deve ser utilizado em concentrações baixas para minimizar riscos à população (INSUMOS, 2007).



METODOLOGIA

A metodologia adotada para a realização desta revisão bibliográfica sobre o "Impacto dos Conservantes Utilizados em Cosméticos na Microbiota Cutânea" envolveu uma abordagem sistemática de busca e análise da literatura existente. O período de busca foi delimitado entre os anos de 2007 e 2023, com o objetivo de abranger estudos recentes e relevantes sobre o tema. Foi utilizada a plataforma de pesquisa PubMed e citações das Resoluções da Diretoria Colegiada - (RDCs) da Agência Nacional da Vigilância Sanitária (Anvisa). Foram excluídos os artigos que não desenvolvem o tema e não respondem aos questionamentos que buscamos esclarecer. As palavras-chave selecionadas para a busca foram "Conservantes", "Cosméticos", "Microbiota Cutânea" e "Doenças de Pele".

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Potenciais Impactos dos Conservantes na Microbiota Cutânea

Em condições saudáveis, a pele atua em conjunto com a microbiota em homeostase, para prevenir a colonização e invasão de microrganismos com potencial patogênico. Várias situações podem elevar o risco de disbiose, incluindo a composição dos cosméticos. Os principais agentes envolvidos na pele são *C. acnes*, *S. epidermidis* e *S. aureus*. Um estudo in vitro avaliou a combinação de doze diferentes conservantes e os impactos causados na microbiota da pele com culturas de *S. aureus*, *S. epidermidis* e *C. acnes*, a fim de compreender o efeitos na pele e as possíveis alterações causadas por cada combinação proposta (Tabela 1) (PINTO et al., 2021).

TABELA 1. A combinação dos conservantes mais utilizados na pele.

Conservantes	<i>C. acnes</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>
C1 (benzoato de sódio fenoxietanol)	+	++	-
C2 (hidroxiacetofenona, fenilpropano, propanodiol, caprililglicol, tocoferol)	++	+++	-
C3 (hidroxiacetofenona, fenilpropano, propanodiol, caprilil glicol, tocoferol e diacetato de glutamato tetrassódico)	++	+++	-
C4 (anisato de sódio, 1,2-hexanediol)	+	+++	-
C5 (benzoato de sódio e 1,2-hexanodiol)	-	++	+
C6 (hidroxiacetofenona, fenilpropanol, propanodiol, caprililglicol, tocoferol e edta dissódico)	+	++	-
C7 (álcool benzílico, ácido benzóico e ácido desidroacético)	+	+++	-
C8 [1,2-hexanodiol, o-cimen-5-ol e miristato de éter benzílico ppg-3)	-	+++	++



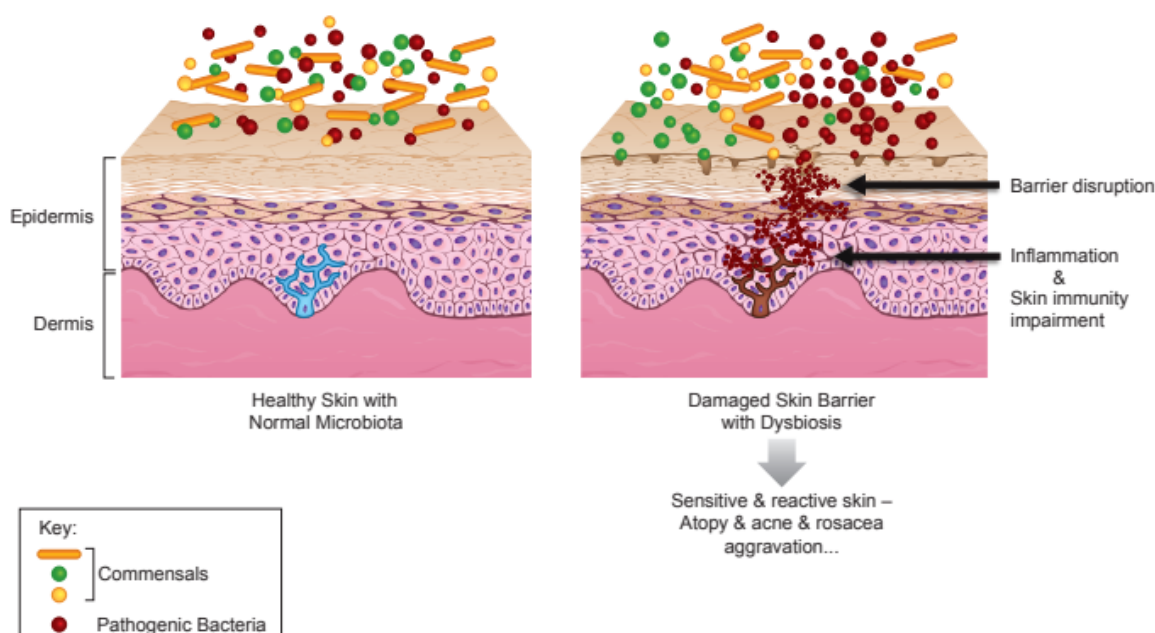
C9 (1,2-hexanodiol, caprilil glicol , tropolona, ácido levulínico, levulinato de sódio, glicerina)	-	+++	++
C10 (fenilpropanol, propanodiol, caprililglicol, tocoferol e edta dissódico)	-	+++	+
C11 (sorbato de potássio, benzoato de sódio)	-	++	-

Legenda: +++ fortemente inibido [$<75\%$]; ++, moderadamente inibido [$90-80\%$]; +, fracamente inibido [$98-91\%$]; -, sem inibição. Fonte: tabela modificada de PINTO (2021)

As combinações dos conservantes C2 e C3 atuaram de forma a inibir *C. acnes* e *S. aureus* sem inibir o *S. epidermidis*, sendo vantajoso para produtos para pele e couro cabeludo por restaurar uma condição de disbiose prévia. Combinações de conservantes como o C1, C4, C6 e C7 inibem *C. acnes* e moderadamente *S. aureus* sem inibir o *S. epidermidis*. Já a combinação com C10 tem o efeito de inibir *S. aureus* porém sem inibir *C. acnes* e *S. epidermidis*, principalmente na disbiose acarretada por *S. aureus*. Os conservantes C5, C8 e C9 influenciaram a proliferação de quantidade de *S. epidermidis* (PINTO et al., 2021).

O *C. acnes*, *S. epidermidis* e *S. aureus* são microrganismos comensais residentes que, em situações saudáveis, não causam efeitos negativos e estabelecem um equilíbrio com o tecido cutâneo. *S. epidermidis* é o mais benéfico entre eles, com a capacidade de inibir o crescimento patogênico do *S. aureus*, que está associado à dermatite atópica. O equilíbrio entre eles é vantajoso para a pele. *C. acnes* é uma das bactérias responsáveis por contribuir para a homeostase da pele, mas pode ser problemática em casos de acne, principalmente quando associada ao *S. aureus*, levando a doenças como dermatite seborréica, rosácea e alopecia (Figura 3) (PINTO et al., 2021).

Figura 3. Pele saudável e pele danificada



Fonte: Figura adaptada de Baldwin et al., 2017.



Os óleos, emulsificantes, ácidos graxos, agentes gelificantes, espessantes e cosméticos básicos, conhecidos por reduzir a concentração de bactérias comensais da pele, como *S. epidermidis*, são utilizados para melhorar a hidratação e alterar a diversidade microbiana. Uma avaliação do impacto da composição dos cosméticos foi realizada em três produtos de limpeza facial: dois de uso diário, sendo um sintético, um 'natural' e um sabonete da marca JooMo 100% natural (Componentes listados na tabela 2) (BELKAID; TAMOUTONOUR, 2016; FOURNIÈRE, 2020; WALLEN-RUSSELL, 2018).

TABELA 2. Composição dos produtos de limpeza facial

Produto facial	Sintético	Natural	JooMo 100% natural
Composição	Água, Cocamidopropil Betaína, Mireth Sulfato de Sódio, Copolímero de Acrilatos de Sódio, Glicerina, Gliceril Glucosídeo, Acetato de Tocoferol, Extrato de Flor de Nelumbium Speciosum, Pantenol, Propileno, Glicol, Lauril Glucosídeo, Óleo de Rícino Hidrogenado PEG-40, Palmato de Gliceril Hidrogenado PEG-200, Poliquatérnio-10, Benzofenona-4, Cloreto de Sódio, Fenoxietanol, Metilparabeno, Etilparabeno, Butilfenil Metilpropional, Geraniol, Hidroxiisohexil 3-Ciclohexeno Carboxaldeído, BenzilÁlcool, Limoneno, Linalol, Álcool Cinamílico, Parfum, CI 42090, CI 16035	Água, lauroil metil isetionato de sódio, cocamidopropil betaína, ácido láurico, sódio cloreto, metil isetionato de sódio, glicerina, EDTA tetrassódico, citrato de estearil, lauril glicosídeo, laurato de zinco, fragrâncias, extrato de flor de Hibiscus sabdariffa, dipropilenoglicol, ácido cítrico, Nitrato de magnésio, ácido benzóico, fenoxietanol, metilcloroisotiazolinona, cloreto de magnésio, Metilisotiazolinona, ácido desidroacético, etilhexilglicerina	Água, Saccharum Officinarum (Unrefined Sugar) Extract, Maris Sal (Organic Sea Salt), Saponins, Mel (Unprocessed Raw Honey), Citrus Aurantium Dulcis (Orange) Juice, Cyamopsis Tetragonoloba (Guar) Gum, Acacia Senegal Gum Extract, Citrus Aurantium Dulcis (Orange) Peel Oil, Eugenia Caryophyllus (Clove) Leaf Oil, Cinnamomum Zeylanicum (Cinnamon) Leaf Oil, Cinnamomum Cassia (Chinese Cinnamon) Leaf Oil.

Composição de produto sintético ¹, composição de produto natural ², composição do produto 100% natural ³.
Fonte: WALLEN-RUSSELL, 2018

Esses produtos foram aplicados em 32 voluntárias no antebraço duas vezes ao dia ao longo de quatro semanas. Os resultados foram avaliados com base em critérios que mediram a saúde da pele, níveis de hidratação e pH, classificados da seguinte forma: (BELKAID; TAMOUTONOUR, 2016; FOURNIÈRE, 2020; WALLEN-RUSSELL, 2018).



- Estado da pele: Muito saudável (0-10), saudável (10-15), normal (15-25), estressada (25-30);
- Hidratação: Muito seco (<30), seco (30–40), adequado (>40);
- pH: Ácido (3,5–4,49), faixa normal (4,5–5,5), alcalino (5,51–7).

Além disso, o microbioma da pele no antebraço foi sequenciado. As participantes receberam orientações para seguir cuidados específicos durante o estudo, incluindo a proibição do uso de qualquer outro produto simultaneamente. Quanto à umidade e ao pH, o grupo que utilizou o Joomo apresentou uma menor perda, o que significa que pode ter havido um período em que os níveis de umidade da pele diminuíram após o uso de hidratantes. A longo prazo, foi demonstrado que os hidratantes podem perturbar a barreira cutânea, e um aumento no pH pode causar danos, como respostas inflamatórias e irritação devido aos ingredientes presentes. A perda na hidratação está frequentemente associada ao envelhecimento prematuro. O aumento no pH acelera esse processo e diminui a diversidade da microbiota. Produtos comuns costumam ter um pH elevado, levando ao ressecamento da pele e tornando-a mais suscetível a infecções e envelhecimento, o que se aplicou ao produto "natural" e sintético usados neste estudo, ao contrário do Joomo, que tinha um pH mais baixo (BELKAID; TAMOUTONOUR, 2016; FOURNIÈRE, 2020; WALLEN-RUSSELL, 2018).

Quanto à análise da microbiota, todos os grupos de indivíduos mostraram aumento na diversidade alfa ao longo do tempo, indicando maior riqueza de espécies e diversidade microbiana. No entanto, não foram identificados valores significativos na diversidade beta, que avalia a diferença na composição e abundância de espécies. Após a interrupção do uso de produtos sintéticos, houve uma alteração na estrutura da comunidade microbiana, resultando em maior biodiversidade na pele. Todos os três grupos apresentaram aumento nas concentrações de bactérias ao longo do tempo, no entanto, o aumento foi mais lento nos grupos que usaram produtos sintéticos e "naturais". O grupo que usou o produto Joomo, que não é sintético, apresentou o aumento mais rápido que os outros produtos testados. Isto sugere que os produtos que possuem ingredientes sintéticos poderiam causar danos ao microbioma, mostrando que a redução da exposição a esses produtos está relacionada ao aumento da diversidade e riqueza microbiana (BELKAID; TAMOUTONOUR, 2016; FOURNIÈRE, 2020; WALLEN-RUSSELL, 2018).

Compreender a interação dos microrganismos com os produtos de cuidados com a pele é fundamental para avaliar o impacto dos hábitos na saúde cutânea. Alguns compostos podem promover ou inibir o crescimento de bactérias específicas, influenciando assim a composição do microbioma e podendo levar a desequilíbrios na região. Por exemplo, os componentes lipídicos de certos hidratantes podem estimular o crescimento de bactérias como *S. aureus* e *Cutibacterium* sp (BOUSLIMANI et al., 2019).

Para avaliar estas interações, um estudo de nove semanas com 12 participantes coletou amostras de várias áreas do corpo, incluindo braço, axila, pé e face. Nas primeiras seis semanas, todos seguiram a mesma rotina. Nas semanas 1 a 3 (T1-T3), os participantes usaram qualquer produto, exceto sabonete corporal. Nas semanas 4 a 6 (T4-T6), além do sabonete, aplicaram produtos sintéticos em diferentes partes do corpo, como hidratante no braço, protetor solar no rosto, antitranspirante nas axilas e pó calmante nos pés. Nas semanas 7 a 9 (T7-T9), voltaram à rotina normal, usando seus produtos comuns (BOUSLIMANI et al., 2019).

Houve variações nos locais da pele em relação à diversidade microbiana em seus estágios iniciais, com diferenças mais marcantes entre mulheres e homens (Figura 4). Durante o período em que os produtos não foram utilizados (T1-T3), observou-se uma redução na diversidade molecular em todos os locais, especialmente nas axilas, permanecendo essa redução constante

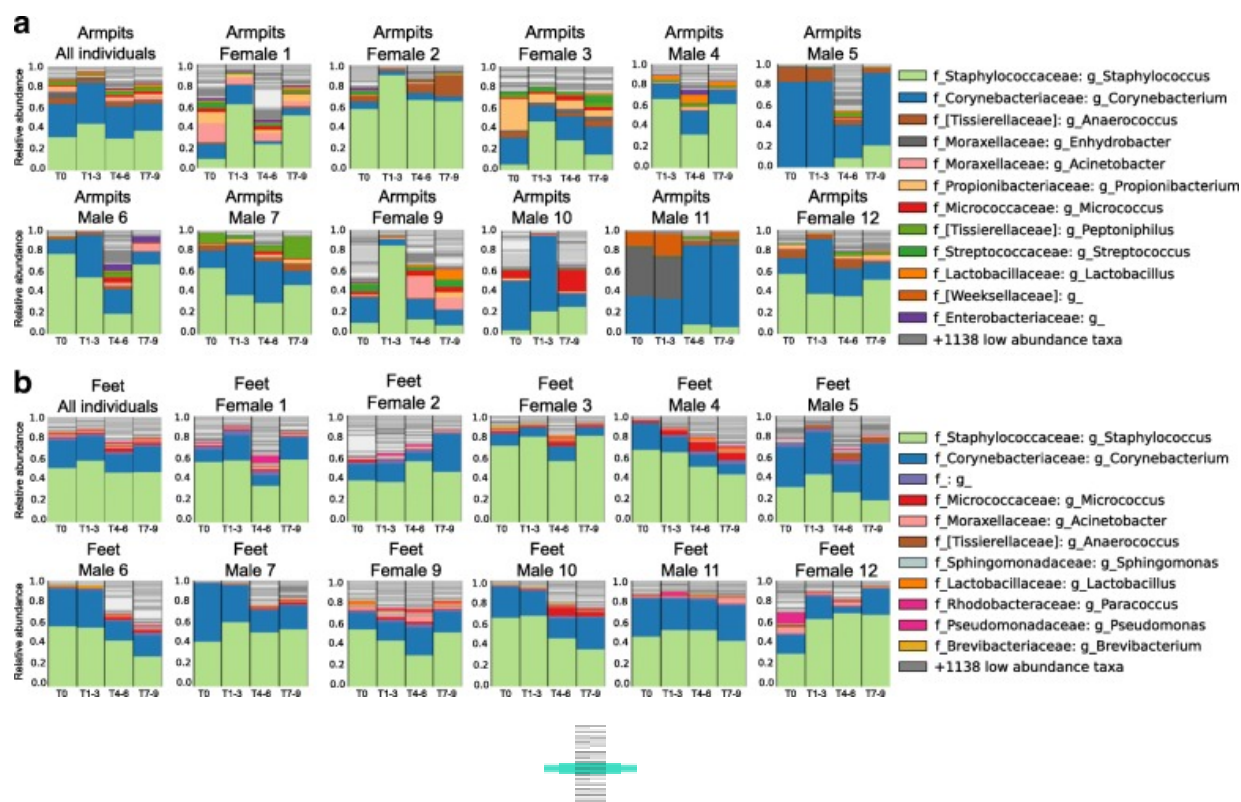


durante o uso habitual de produtos para a pele (T4-T6). Entretanto, a diversidade bacteriana aumentou significativamente quando os participantes retomaram suas rotinas normais, com a maior diversidade e variedade molecular sendo observadas nas axilas e nos pés de todos os voluntários durante o uso de antitranspirantes e pó calmante para os pés (T4-T6), seguido por uma subsequente diminuição quando o uso regular desses produtos foi restabelecido (T7-T9). Privar a pele do uso de produtos cosméticos resultou em uma menor diversidade na microbiota da pele, e essa diminuição variou entre os indivíduos, o que pode ser atribuído a fatores como estilo de vida, diferentes cuidados com a pele e frequência de uso dos produtos (BOUSLIMANI et al., 2019).

Observou-se um aumento de bactérias gram-negativas, como Proteobacteria e Bacteroidetes, nas axilas e nos pés de homens e mulheres durante o uso de antitranspirante (T4-T6). Entretanto, essa tendência permaneceu estável nos braços e no rosto. Estas bactérias incluíram *Acinetobacter sp.* e *Paracoccus sp.*, que aumentaram nas axilas e nos pés das mulheres, enquanto *Enhydrobacter* diminuiu nas axilas dos homens. Durante o uso de produtos (T4-T6), cianobactérias foram encontradas principalmente em homens, nas axilas e no rosto de ambos os sexos. No início do estudo (T0), *Staphylococcus* e *Corynebacterium* foram encontrados nas axilas, com um aumento notável durante o período em que nenhum desodorante foi usado (T1-T3), enquanto *Anaerococcus* e *Peptoniphilus* diminuíram. O uso de antitranspirante (T4-T6) resultou em uma diminuição de *Corynebacterium* e *Staphylococcus*, aumentando a diversidade alfa e os níveis de *Anaerococcus* e *Peptoniphilus* (BOUSLIMANI et al., 2019).

Quando os indivíduos voltaram a usar produtos normais (T7-T9), o microbioma se assemelhou ao T0, mas com diversidades específicas para cada indivíduo. Adicionalmente, houve uma redução de *Staphylococcus* e *Corynebacterium* com o uso de talco nos pés em comparação com o período em que nenhum produto foi usado, e um aumento de bactérias comuns nos pés, como *Micrococcus*, *Anaerococcus*, *Streptococcus*, *Brevibacterium*, *Moraxellaceae* e *Acinetobacter* (BOUSLIMANI et al., 2019).

Figura 4. Diversidade de microrganismos em diferentes indivíduos ao longo do tempo nas axilas e pés



Fonte: Figura adaptada de Bouslimani et al., 2019.

A modificação na rotina pode levar a alterações no metaboloma e microbioma, mas essas mudanças dependem do uso e da localização dos produtos no corpo, podendo ser detectados na pele dias e meses após a aplicação. Foi esclarecido que alguns desses produtos têm o potencial de permanecer na pele por um período prolongado (BOUSLIMANI et al., 2019).

Um achado notável foi que o uso de pós para os pés e antitranspirante aumentou a presença de microrganismos, e parte dessa diversidade persistiu mesmo na fase T7-T9, quando os participantes voltaram às suas rotinas normais. Além disso, ingredientes que permaneceram na pele, como o propilenoglicol presente em desodorantes e antitranspirantes, demonstraram que uma exposição prolongada a esses compostos pode causar dermatite de contato, além de influenciar de maneira personalizada a mudança de hormônios e feromônios (BOUSLIMANI et al., 2019).

Para avaliar os efeitos de sete conservantes comuns na microbiota da pele, incluindo metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, fenoxietanol, álcool benzílico 70%, álcool isopropílico e cloreto de benzalcônio, presentes em produtos originários do Irã, foram recrutados quinze voluntários saudáveis, com idades entre 20 e 35 anos. Os critérios de exclusão foram o uso de antibióticos tópicos e orais e hidratantes faciais nas 24 horas que antecederam a análise. Três áreas nas bochechas dos participantes foram selecionadas para o procedimento. Usando swabs estéreis em solução salina a 0,9%, as amostras foram coletadas e posteriormente cultivadas em meios de cultura, incluindo ágar TSA, sabouraud dextrose e dixon, sendo então incubadas a 37°C por 24 horas. No total, quinze leveduras primárias foram isoladas e diferenciadas por PCR, incluindo *C. albicans* (93%), *C. orthopsilosis* (7%), e uma amostra que continha *M. furfur*. Além disso, foram isoladas 15 cepas de *S. epidermidis*, 10 de *S. aureus* e outros patógenos. Não foram detectadas bactérias gram-negativas neste estudo. Os conservantes testados demonstraram capacidade de inibir o crescimento de fungos, mas não conseguiram inibir o crescimento da microbiota bacteriana (NASROLLAHI et al., 2022).

Não foram observadas diferenças significativas em relação ao efeito inibitório dos conservantes testados entre *Candida* spp e *Malassezia* spp, e todos os conservantes trabalhados no estudo conseguiram inibir completamente o crescimento das leveduras. Os parabenos utilizados podem bloquear sistemas de transporte de elétrons e membranas, demonstrando melhores resultados contra leveduras. Os resultados indicam que a ruptura da parede celular fúngica em alvos inespecíficos podem resultar em perturbação no equilíbrio da microbiota cutânea. O fenoxietanol, metilparabeno e propilparabeno demonstraram ser mais eficazes contra *S. epidermidis* e *S. aureus*. Os parabenos, especialmente o propilparabeno, exibiram os efeitos antimicrobianos mais potentes, seguidos pelo fenoxietanol, contra as cepas de *S. epidermidis* e *S. aureus* isoladas (NASROLLAHI et al., 2022). Já outro estudo encontrou uma baixa eficácia do metilparabeno e do fenoxietanol em cepas de *S. epidermidis* e *S. aureus* quando testados no limite máximo permitido. No entanto, em relação ao *C. acnes* e *S. epidermidis*, o metilparabeno, em concentrações de 0,5% a 5%, teve um efeito significativo, demonstrando ter um impacto sobre a acne (WANG et al., 2018).

Para avaliar os impactos *in vivo* de componentes presentes em cosméticos, foram coletadas amostras do microbioma das pernas de quinze mulheres saudáveis em diferentes localidades (Canadá, EUA e Reino Unido), com idades entre 18 e 55 anos, que tinham pele saudável. Foram avaliadas a diversidade alfa para demonstrar o impacto das formulações na microbiota da pele após o tratamento, usando parâmetros de riqueza, diversidade baseada em filogenia e abundância quanto aos microrganismos presentes. Os produtos tinham quatro



sistemas de conservantes normalmente utilizados na pele. Cada formulação com conservantes foi aplicada em 15 indivíduos, variando a frequência e duração da aplicação, sendo divididos em 4 grupos: (MURPHY et al., 2021).

- A-Local: Canadá (contendo Glydant Plus [IPBC/DMDM] 0,26%, EDTA tetrassódico 0,05%);
- B-Local: EUA (com Fenoxietanol 0,6%, EDTA tetrassódico 0,05%, IPBC 0,007%);
- C-Local: EUA (incluindo Glydant Plus [IPBC/DMDM] 0,26%, EDTA tetrassódico 0,05%);
- D-Local: Reino Unido (com Metilparabeno 0,2%, Propilparabeno 0,1%, Fenoxietanol 0,4%).

Foram utilizados dois métodos: lavagem e aplicação, em três durações de uso diferentes (1 dia, 2 semanas e 5 semanas) para avaliação. Não houve um período de isolamento, mas os participantes foram orientados a usar produtos de limpeza padrão antes do estudo, com a ressalva de não tomar banho ou aplicar cosméticos por no mínimo 12 horas antes da coleta. Espécies mais abundantes identificadas incluíram *Staphylococcus* sp., *Cutibacterium* sp. e *Corynebacterium* sp., bem como gêneros como *Moraxella* sp., *Micrococcus* sp., *Lactobacillus* sp. e *Dermacoccus* sp (MURPHY et al., 2021).

Os grupos de estudo não apresentaram variações significativas na composição da comunidade, exceto de *C. acnes*, que aumentaram nos grupos B e C, enquanto os grupos A e D mantiveram níveis mais equilibrados. Quanto à diversidade, houve uma tendência à redução nos grupos com diversidade inicial acima da média e um aumento nos grupos com diversidade inicial abaixo da média. A análise da diversidade beta não revelou mudanças significativas na estrutura da comunidade após a aplicação dos produtos. As formulações testadas tiveram um impacto mínimo na pele, e qualquer alteração foi de curto prazo. Isso sugere que o microbioma da pele é resiliente, mesmo quando exposto a produtos não diluídos com maior tempo de contato, minimizando possíveis danos (MURPHY et al., 2021).

Para avaliar os efeitos dos compostos no crescimento celular e na microbiota cutânea, foram avaliados os impactos na atividade contra os microrganismos, na secreção de colágeno e na viabilidade celular, utilizando diversas linhagens celulares da pele, principalmente queratinócitos e fibroblastos, que representam a derme e a epiderme. Foram testados o fenoxietanol, metilparabeno, propilparabeno, imidazolidinil uréia (Germal 115), a combinação de gluconolactona e benzoato de sódio (GSB), diazolidinil uréia (Germal II) e dois óleos essenciais de toranja. Os compostos Germal II e 115 exibiram uma atividade mais pronunciada contra bactérias, como o *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus luteus* e *Cutibacterium acnes*, com uma sensibilidade particularmente alta ao Germal II. Em contraste, os parabenos mostraram uma atividade antimicrobiana mais reduzida contra as bactérias estudadas, sendo que a maioria das bactérias Gram-positivas demonstrou ser mais suscetível ao propilparabeno em comparação com o metilparabeno (GLAZ et al., 2023).

Além disso, observou-se que o tipo de conservante utilizado pode afetar de maneira distinta a citotoxicidade nas células da pele, influenciando a viabilidade celular em fibroblastos e queratinócitos. Por exemplo, tanto o propilparabeno quanto o metilparabeno exibiram efeitos citotóxicos semelhantes em ambas as linhagens celulares avaliadas, enquanto o Germal II demonstrou ser mais tóxico para as células quando aplicado em concentrações mais elevadas. Surpreendentemente, os óleos de toranja apresentaram a maior citotoxicidade em todos os casos, em comparação com os outros conservantes, exceto pelo óleo destilado, que se mostrou menos tóxico para os queratinócitos do que o óleo essencial sintético. Isso sugere que o óleo de toranja caseiro recentemente destilado, conhecido como GSE, pode ser uma opção mais adequada para preservar a integridade da barreira cutânea (GLAZ et al., 2023).



Implicações Dermatológicas e Saúde da Pele

Cosméticos precisam ser protegidos contra a contaminação microbiana para garantir a segurança e a durabilidade do produto. Para isso, são utilizados conservantes como parabenos, isotiazolina, ácidos orgânicos, liberadores de formaldeído, triclosan e clorexidina. Esses conservantes desempenham um papel crucial na prevenção da proliferação de bactérias, mas precisam ser seguros e eficazes, considerando as regulamentações que limitam o uso de conservantes tóxicos. A contaminação pode ocorrer durante a fabricação ou o uso do produto, portanto, a proteção contra microrganismos é fundamental desde a embalagem até o uso final (HALLA et al., 2018).

Alguns produtos cosméticos, como enxaguantes bucais, cremes dentais, sabonetes antibacterianos, desodorantes antitranspirantes, shampoos anticaspa e produtos para acne, possuem propriedades bactericidas. Conforme demonstrado na Tabela 3, já é conhecida a relação entre doenças de pele e a alteração da microbiota cutânea. Essas alterações podem ser acentuadas ou melhoradas de acordo com o cosmético aplicado e os compostos utilizados em sua formulação (HALLA et al., 2018).

TABELA 3. Doenças de pele e a relação estabelecida com a alteração da microbiota cutânea.

Patologia	Sintomas	Alterações da microbiota encontradas
Acne vulgar	Aumento da produção de sebo, inflamação e disbiose da pele. Foliculos sebáceos obstruídos.	Composição microbiana alterada implicando <i>Cutibacterium acnes</i> .
Dermatite seborréica	Rubor, eritema não transitório, pápulas, pústulas, telangiectasia e nódulos inflamatórios.	<i>Acinetobacter</i> , <i>Staphylococcus</i> e <i>Streptococcus</i> predominaram nos locais lesionados.
Dermatite atópica	Manchas eritematosas e descamação gordurosa.	<i>Malassezia spp.</i> ou aumento de <i>Staphylococcus aureus</i> e redução de quantidades de <i>Cutibacterium acnes</i> e <i>Lawsonella clevelandensis</i> .
Pitíriase versicolor	Manchas ou placas demarcadas, ovais e com escamas finas, hipopigmentadas, hiperpigmentadas ou eritematosas	<i>Malassezia spp.</i>
Blefarite	Dermatite seborréica na face e no couro cabeludo e rosácea.	<i>Demodex</i> .
Calázio		



	Nódulos palpebrais causados por inflamação e obstrução das glândulas sebáceas das pálpebras.	
Pterígio	Crescimento fibrovascular do tecido subconjuntival, invadindo a córnea	
Rosácea papulopustulosa	Erupção de pápulas e pústulas na área afetada da face	Aumento da população de ácaros <i>Demodex</i> . A população de <i>Proteobactérias</i> e <i>Firmicutes</i> aumentou e a população de <i>Actinobactérias</i> diminuiu.
		Os achados são dependentes do método de amostragem e dos locais: Swabs e amostras de biópsia de lesões psoriáticas foram enriquecidos em <i>Firmicutes</i> . Houve um aumento na abundância do gênero <i>Streptococcus</i> e uma baixa representação de <i>Cutibacterium</i> , embora tenham sido observados resultados discordantes na representação de <i>Staphylococcus</i> .
Psoríase	Placas eritematosas cobertas com escamas prateadas, principalmente nas superfícies extensoras, couro cabeludo e região lombossacra.	Esfregaços de lesões psoriáticas nas costas e no cotovelo mostram uma maior abundância de <i>Brevibacterium</i> spp., <i>Kocuria palustris</i> e <i>Gordonia</i> spp. Houve uma abundância significativamente maior do fungo <i>Malassezia</i> no dorso e no cotovelo. Também ocorreu a presença de <i>Kocuria</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Streptococcus</i> junto com <i>Saccharomyces</i> . <i>S. aureus</i> foi mais abundante tanto na pele psoriática não lesionada quanto na pele lesionada, enquanto <i>S. epidermidis</i> , <i>C. acnes</i> e <i>C. granulosum</i> foram mais abundantes na pele saudável. Isso tem implicação na polarização do Th17.
Vitiligo	Máculas e manchas brancas ou despigmentadas, demarcadas, oval, redondo ou linear, bordas convexas, variam de tamanho	Diminuição da diversidade e menor associação entre comunidades microbianas nos locais afetados.

Fonte: Tabela modificada de BOXBERGER, 2021; KARRAY, 2022; EBERHARDT, 2023; JORDAN, 2023; SARKAR, 2023; FARSHCHIAN, 2023; NAI, 2023; JAN, 2023.

Estratégias Alternativas de Conservação



O Álcool Fenetílico é uma alternativa de conservante para cosméticos de baixa toxicidade, encontrado naturalmente em algumas plantas e usado em fragrâncias. No entanto, estudos em animais indicaram seu potencial teratogênico. Seu uso é permitido em concentrações de até 1% em produtos finais. O Caprilil Glicol é de baixa toxicidade e possui propriedades hidratantes. É frequentemente combinado com outros conservantes em cosméticos para melhorar o controle do crescimento microbiano (SILVEIRA, 2016).

A Etilxilglicerina é um agente condicionante da pele e é usada em combinação com fenoxietanol, metilisotiazolinona e metilparabeno para reforçar sua ação conservante. Estudos *in vitro* indicam baixo potencial de permeação dérmica, embora sua toxicidade inalatória ainda seja debatida (SILVEIRA, 2016).

O Fenoxietanol, com baixo custo, é permitido em concentrações de até 1,0% em todos os tipos de produtos na União Europeia. Suas formulações devem manter um pH entre 4 e 9. Apesar de eficaz contra vários microorganismos, não é tão eficaz contra bactérias gram-positivas, leveduras e fungos. Os ácidos orgânicos também são usados na conservação de cosméticos, como as soluções de sorbato de potássio e ácido benzóico (PACHECO, 2018).

CONCLUSÃO

Para avançar na busca por alternativas mais seguras, eficazes e naturalmente derivadas para substituir os conservantes tradicionais em produtos cosméticos, é imperativo que as indústrias do setor colaborem de perto com a comunidade científica e pesquisadores especializados. Isso requer um investimento substancial em pesquisas *in vitro*, em que os efeitos dessas alternativas podem ser avaliados em um ambiente controlado de laboratório, permitindo uma compreensão mais profunda de sua atividade antimicrobiana, potencial de toxicidade e impacto na microbiota cutânea.

Além disso, estudos clínicos em seres humanos são essenciais para validar a eficácia e a segurança dessas alternativas em um contexto do mundo real, considerando fatores como diferentes tipos de pele, uso prolongado e possíveis reações adversas. Essa colaboração entre a indústria e a pesquisa é crucial para o desenvolvimento de produtos cosméticos que atendam aos mais altos padrões de segurança e qualidade, enquanto minimizam os riscos para a saúde da pele. Com as pesquisas, também será possível personalizar produtos de cuidados, de acordo com as necessidades individuais e restaurar a homeostase cutânea, caso haja alguma patologia.



REFERÊNCIAS

- ABIHPEC. Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos., [s. l], v. 1, n. 1, p. 1-1, 05 jul. 2020. Disponível em: <https://abihpec.org.br/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo/>. Acesso em: 10 ago. 2023.
- BALDWIN, Hilary e; BHATIA, Neal D.; FRIEDMAN, Adam; MARTIN, Richard; SEITEI, Sophie. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. **J Drugs Dermatol**, [s. l], v. 16, n. 12, p. 1-7, jan. 2017. Disponível em: <https://jddonline.com/articles/the-role-of-cutaneous-microbiota-harmony-in-maintaining-a-functional-skin-barrier-S1545961617P0012X/>. Acesso em: 06 set. 2023.
- BELKAID, Yasmine; TAMOUTOUNOUR, Samira. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. **Nature Reviews Immunology**, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 353-366, 2016.
- BOUSLIMANI, Amina; SILVA, Ricardo da; KOSCIOLEK, Tomasz; JANSSEN, Stefan; CALLEWAERT, Chris; AMIR, Amnon; DORRESTEIN, Kathleen; MELNIK, Alexey V.; ZARAMELA, Livia S.; KIM, Ji-Nu. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics. **Bmc Biology**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-1, 2019.
- BOXBERGER, Manon; CENIZO, Valérie; CASSIR, Nadim; LASCOLA, Bernard. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. **Microbiome**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-1, 2021.
- CARMONA-CRUZ, Silvia; OROZCO-COVARRUBIAS, Luz; SÁEZ-DE-OCARIZ, Marimar. The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 12, p. 1-1, 2022.
- EBERHARDT, Maria; RAMMOHAN, Guhan. Blefarite. **Treasure Island (Fl): Statpearls**, [s. l], v.1,n.1,p.1-1, 2023.
- FARSHCHIAN, Mehdi; DAVELUY, Steven. Rosacea. **Rosacea**, [s. l], v. 1, n. 1, p. 1-1, 2023.
- FOURNIÈRE, Mathilde; LATIRE, Thomas; SOUAK, Djouhar; FEUILLOLEY, Marc G. J.; BEDOUX, Gilles. Staphylococcus epidermidis and Cutibacterium acnes: two major sentinels of skin microbiota and the influence of cosmetics. **Microorganisms**, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 1752-31, 2020.
- GŁAZ, Patrycja; ROSIŃSKA, Agata; WOŃNIAK, Sylwia; BOGUSZEWSKA-CZUBARA, Anna; BIERNASIUK, Anna; MATOSIUK, Dariusz. Effect of Commonly Used Cosmetic Preservatives on Healthy Human Skin Cells. **Cells**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 1076, 2023.
- GRICE, Elizabeth A.; SEGRE, Julia A.. The skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 244-253, 2011.
- HALLA, N.; FERNANDES, P. I.; HELENO, A. S.; COSTA, P.; BOUCHERIT-OTMANI, Z.; BOUCHERIT, K.; RODRIGUES, E. A.; FERREIRA, CFR. I.; BARREIRO, F. M. Cosmetics preservation: a review on present strategies. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 1571, 2018.



MD, Hilary E. Baldwin; MD, Neal D. Bhatia; MD, Adam Friedman; ENG, Richard Martin; PHD, Sophie Seitel. The Role of Cutaneous Microbiota Harmony in Maintaining a Functional Skin Barrier. **Journal Of Drugs In Dermatology**, Sanovaworks (Usa), v. 16, n. 1, p. 12-18, jan. 2017. Disponível em:

https://jddonline.com/articles/the-role-of-cutaneous-microbiota-harmony-in-maintaining-a-functional-skin-barrier-S1545961617P0012X/?_page=3. Acesso em: 06 set. 2023.

INSUMOS. CONSERVANTES. **Cosméticos & Perfumes**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-25, 15 out. 2007. Disponível em:

http://www.insumos.com.br/cosmeticos_e_perfumes/artigos/conservantes_n%2044.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

JAN, Naila Ahmed; MASOOD, Sadia. Vitiligo. **Treasure Island (FI): Statpearls**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 2023.

JORDAN, Gary A.; BEIER, Kevin. Chalazion. **Treasure Island (FI): Statpearls**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 2023.

KARRAY, Mehdi; MCKINNEY., William P.. Tinea Versicolor. **Treasure Island (FI): Statpearls**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 2022.

MURPHY, Barry; HOPTRUFF, Michael; ARNOLD, David; ECCLES, Richard; CAMPBELL-LEE, Stuart. In-vivo impact of common cosmetic preservative systems in full formulation on the skin microbiome. **Plos One**, [S.L.], v. 16, n. 7, p. 1-1, 7, 2021. Public

NAIR, Pragya A.; BADRI, Talel. Psoriasis. **Treasure Island (FI): Statpearls**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 2023.

NASROLLAHI, Saman Ahmad; FATTAHI, Mahsa; KHAMESIPOOR, Ali; AMIRI, Fatemeh; AHMADI, Maryam; KAVKANI, Mahshid Shahrzad; LOTFALI, Ensieh; AYATOLLAHI, Azin; SKANDARI, Seyed Ebrahim; FIROOZ, Alireza. Effects of Cosmetic Preservatives on Healthy Facial Skin Microflora. **The Journal Of Clinical And Aesthetic Dermatology**, Pennsylvania, v. 8, n. 15, p. 34-37, ago. 2022.

PACHECO, B. R. A. **Parabenos nas formulações cosméticas: sim ou não?** 2018. 44 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias pela Escola de Ciências e Tecnologia da Saúde, Lisboa, 2018.

PINTO, Daniela; CIARDIELLO, Tiziana; FRANZONI, Matteo; PASINI, Francesca; GIULIANI, Giammaria; RINALDI, Fabio. Effect of commonly used cosmetic preservatives on skin resident microflora dynamics. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-7, 2021.

SANTOS, M. B. **Cosméticos de limpeza cutânea e capilar. A relação com a microbiota cutânea.** 2020. 56 f. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2020.

SARKAR, Prathama; TRIPATHY., Koushik. Pterygium. **Treasure Island (FI): Statpearls**, [s. l.], v. 1, n. 1, p. 1-1, 2023.

SAÚDE, Ministério da. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 07, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2015. **Rdc Nº 07, de 10 de Fevereiro de 2015**, São Paulo, n. 07, p. 1-18, 10 fev. 2015. Disponível em:



https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf. Acesso em: 19 ago. 2023.

SCHMITT, Priscila de Oliveira; FISCHER, Ana Flávia; SILVA, Ruth Meri Lucinda da; CRUZ, Alexandre Bella. Compatibility and efficiency of preservatives in emulsive cosmetics containing high surfactant content. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 58, p. 1-9, 2022.

SILVEIRA, S. P. E. J. **Perfil toxicológico de conservantes derivados de xilitol em cosméticos**. 2016. 175 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.

WANG, Qian; CUI, Shumei; ZHOU, Li; HE, Keke; SONG, Liya; LIANG, Haiyan; HE, Congfen. Effect of cosmetic chemical preservatives on resident flora isolated from healthy facial skin. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 652-658, 2018.

WALLEN-RUSSELL, Christopher. The Role of Every-Day Cosmetics in Altering the Skin Microbiome: a study using biodiversity. **Cosmetics**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 2, 2018.

ZHANG, W.; WANG, X.; ZHAO, L.; GU, Y.; CHEN, Y.; LIU, N.; AN, L.; LU, Y.; CUI, S. Effect of leave-on cosmetic antimicrobial preservatives on healthy skin resident *Staphylococcus epidermidis*. **Journal Of Cosmetic Dermatology**, v. 22, n. 7, p. 2115-2121, 2023.

