

INSTITUTO FEDERAL DO SERTÃO PERNAMBUCANO
COORDENAÇÃO DE QUÍMICA
CAMPUS OURICURI

RANIELLE MENEZES MARCELINO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARCINOGÊNICO E TOXICOLÓGICA DOS
INGREDIENTES ATIVOS NOS BATONS**

OURICURI
2019

RANIELLE MENEZES MARCELINO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARCINOGÊNICO E TOXICOLÓGICA DOS
INGREDIENTES ATIVOS NOS BATONS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação de Licenciatura em Química do
Instituto Federal Sertão Pernambucano - Campus
Ouricuri como parte dos requisitos para obtenção
do título de Licenciatura em Química.

Orientador: Renato César da Silva

OURICURI
2019

M314 Marcelino, Ranielle Menezes.

Avaliação do potencial carcinogênico e toxicológica dos ingredientes ativos nos batons / Ranielle Menezes Marcelino. - Ouricuri, 2019.
54 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) -Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sertão Pernambucano, Campus Ouricuri, 2019.
Orientação: Prof. Dr. Renato César da Silva.

1. Química. I. Título.

CDD 540

RANIELLE MENEZES MARCELINO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CARCINOGÊNICO E TOXICOLÓGICA DOS
INGREDIENTES ATIVOS NOS BATONS**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química/Campus Ouricuri – Departamento de Ensino do Instituto Federal do Sertão Pernambucano, como parte dos requisitos necessários e obrigatórios à obtenção do grau de Licenciada em Química.

Ouricuri - PE, 27 de Setembro de 2019

Aprovado por:



Prof. Dr. Renato César da Silva
IF Sertão PE / Campus Ouricuri
(Orientador/Presidente)



Prof. MSc. Júlio César Teixeira da Silva
IF Sertão PE – Campus Ouricuri
(Examinador Interno)



Prof. Dr. Arthur Francisco de Paiva Alcântara
IF Sertão PE – Campus Ouricuri
(Examinador Interno)

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha família, em especial a minha mãe Rosenalva e a meu pai Pedro Carlos que sempre me incentivou e me encorajou para os estudos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda força, ânimo e coragem que me ofereceu nos momentos difíceis.

Aos meus pais Pedro Carlos e Rosenalva, e as minhas irmãs Cinthia e Clara, que sempre me incentivou e me encorajou para os estudos.

Aos meus familiares, pelo o amor, incentivo, força e apoio incondicional, a vocês eu deixo uma palavra gigante de agradecimento.

Ao meu noivo João Paulo, pelo o seu amor incondicional e companheirismo nos momentos difíceis.

Ao meu professor e orientador Renato César pela a paciência, dedicação e disponibilidade para o desenvolvimento deste projeto, deixo o meu eterno agradecimento.

À instituição pela oportunidade de possuir um ensino superior.

Aos os professores e coordenadores do curso de química, deixo uma palavra de gratidão por todos os ensinamentos.

Aos meus amigos de curso que de alguma forma fizeram parte dessa jornada.

E a todos que direto ou indiretamente fizeram parte da minha formação, muito obrigada.

“A única forma de chegar ao impossível é acreditar que é possível”. (Alice no País das Maravilhas)

RESUMO

O batom é um cosmético usado para colorir os lábios e faz parte da vida de várias mulheres, sendo um produto que faz toda a diferença na maquiagem. No entanto, o que algumas pessoas não sabem é que o uso diário de batons, e por longos períodos de tempo, pode ser prejudicial à saúde através dos ingredientes contidos nos batons. Diante desse problema, os ingredientes ativos presentes nos batons foram modelados e calculados por meio de programas computacionais e seus dados foram posteriormente analisados através de um tratamento estatístico dos parâmetros estruturais e eletrônicos obtidos a nível semi-empírico AM1, através de uma ACP de propriedades eletrônicas da afinidade eletrônica, momento dipolo e gap de energia, foram obtidas evidências da atividade carcinogênica dos ingredientes ativos presentes nos batons. Apenas o ingrediente BHT não foi agrupado com o conjunto de substâncias carcinogênicas. O método QSAR foi estudado para prever a toxicidade da LD50 das substâncias presente nos batons, sendo comparado com dados encontrados na literatura, onde o melhor modelo matemático apresentou 92,5% confiança e os compostos BHT, dimeticona, dióxido de silício, óxido de chumbo e estearato de glicerila apresentaram melhor concordância com os valores experimentais para LD50. De acordo com os dados encontrados na pesquisa investigativa sobre a carcinogenicidade dos ingredientes e sua toxicidade, nossos resultados indicam que o uso de alguns produtos, como carbonato de propileno, propilparabeno, dimeticona e dióxido de silício, em grandes quantidades, podem apresentar riscos à saúde humana.

Palavras-chave: Batons. Carcinogenicidade. LD50. AM1. ACP. QSAR.

ABSTRACT

Lipstick is a cosmetic used to color lips and is part of many women's lives, being a product that makes all the difference in makeup. However, what some people do not know is that daily use of lipsticks, can be harmful to health through the ingredients contained in the lipsticks. Given this problem, the active ingredients present in lipsticks were modeled and calculated using computer programs, and their data were later analyzed through a statistical treatment of the structural and electronic parameters obtained at the semi-empirical level AM1. Through a PCA of the electronic properties of the electron affinity, dipole moment and energy gap, obtained evidence of the carcinogenic activity of the active ingredients present in the lipsticks. Only the ingredient BHT was not grouped with the set of carcinogenic substances. The QSAR method was studied to predict the LD50 toxicity of the substances present in the lipsticks, being compared with the data found in the literature, where the best mathematical model presented 92.5% confidence and the compounds BHT, dimethicone, silicon dioxide, lead oxide and glyceryl stearate will show better agreement with experimental values for LD50. According to the data found in the investigative research on the carcinogenicity of ingredients and their toxicity, our results indicate that the use of some products, such as propylene carbonate, propylparaben, dimethicone and silicon dioxide, in large quantities may present risks to human health.

Keywords: Lipsticks. Carcinogenicity. LD50. AM1. ACP. QSAR.

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1 - | Metais pesados proibidos e permitidos na forma de pigmentos ou corantes. | 21 |
| Tabela 2 - | Descritores calculados das substâncias carcinogênicas, não carcinogênicas e dos ingredientes ativos. | 39 |
| Tabela 3 - | Valores calculados para as propriedades estruturais e eletrônicas. | 44 |
| Tabela 4 - | Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 dos ingredientes ativos nos batons. | 45 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|-------------|--|----|
| Figura 1 - | Carbonato de propileno. | 25 |
| Figura 2 - | Propilparabeno. | 25 |
| Figura 3 - | Óxido de ferro. | 25 |
| Figura 4 - | Dióxido de silício. | 25 |
| Figura 5 - | Óxido de chumbo. | 25 |
| Figura 6 - | Óxido dealumínio. | 25 |
| Figura 7 - | Dimeticona. | 26 |
| Figura 8 - | BHT. | 26 |
| Figura 9 - | Estearato de glicerila. | 26 |
| Figura 10 - | Geraniol. | 26 |
| Figura 11 - | Compostos carcinogênicos; a) Tetracloreto de carbono; b) Aflatoxina-B1; c) Benzopireno. | 29 |
| Figura 12 - | Compostos não-carcinogênicos; a) Resveratrol; b) Ácido ascórbico; c) Ácido acetilsalicílico | 29 |
| Figura 13 - | Organização dos dados para ACP. | 30 |
| Figura 14 - | Demonstração de como realizar a ACP. | 31 |
| Figura 15 - | Janela de demonstração das seleções das variáveis. | 31 |
| Figura 16 - | Seleção de variáveis dependentes. | 32 |
| Figura 17 - | Demonstração de obtenção de valores e gráficos. | 32 |
| Figura 18 - | HOMO e LUMO obtido através do programa computacional GaussView. | 33 |
| Figura 19 - | Momento dipolo obtido através do programa computacional Gaussian. | 34 |
| Figura 20 - | Organização dos dados QSAR. | 35 |
| Figura 21 - | Demonstração de como realizar um QSAR. | 36 |
| Figura 22 - | Seleção de variáveis independentes e dependentes. | 36 |
| Figura 23 - | Valores de ajustes da equação QSAR. | 37 |
| Figura 24 - | Demonstração de obtenção de valores e gráficos QSAR. | 37 |

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - ACP separação dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos. 40
- Gráfico 2 - ACP das propriedades eletrônicas dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos. 41
- Gráfico 3 - Agrupamento dos ingredientes ativos nos batons com os compostos carcinogênicos e não carcinogênicos. 42
- Gráfico 4 - ACP das propriedades eletrônicas dos ingredientes ativos nos batons. 43
- Gráfico 5 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 da Equação 9. 46
- Gráfico 6 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 da Equação 10. 47
- Gráfico 7 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 da Equação 11. 48

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------------|--|
| ABIHPEC | Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos |
| ACP | Análise de Componentes Principais |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| AE | Afinidade Eletrônica |
| AM1 | Austin Modell |
| a.u. | Hartree |
| BHT | 2,6-diterc-butil-p-creso |
| BuP | Butilparabeno |
| Cd | Cádmio |
| CCl ₄ | Tetracloroeto de Carbono |
| Cr | Cromo |
| DFT | Teoria do Funcional de Densidade |
| DNA | Ácido Desoxirribonucléico |
| EI | Energia de Ionização |
| EtP | Etilparabeno |
| eV | Elétrons-volt |
| EUA | Estados Unidos da América |
| Hg | Mercúrio |
| HOMO | Orbital ocupado de mais alta energia |
| INMETRO | Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia |
| Kg | Quilogramas |
| LUMO | Orbital desocupado de mais baixa energia |
| LD50 | Dose Letal 50 |
| MeP | Metilparabeno |
| MG | Miligramas |
| Ni | Níquel |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| P | Peso |
| Pb | Chumbo |
| PC1 | Primeira Componente Principal |
| PC2 | Segunda Componente Principal |
| Ppm | Parte por milhão |
| PrP | Propilparabeno |
| PPCPs | Fármacos e Produtos de Higiene e Cuidado Pessoal |
| QSAR | Relação Quantitativa Estrutura-Atividade |
| RDC | Regulamento Técnico Mercosul |
| UV | Ultravioleta |
| V | Volume molar |
| μ | Momento de dipolo |
| Δ | Gap de energia |
| δ | Carga parcial |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. OBJETIVOS | 17 |
| 2.1 Objetivo Geral | 17 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 17 |
| 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 18 |
| 3.1 História do batom | 18 |
| 3.2 A pele | 18 |
| 3.2.1 Epiderme | 19 |
| 3.2.2 Derme | 19 |
| 3.2.3 Hipoderme | 20 |
| 3.3 Formulações dos batons | 20 |
| 3.4 Carcinogênese química | 21 |
| 3.5 Efeitos tóxicos que o batom pode trazer | 22 |
| 3.5.1 Toxicológico | 22 |
| 3.5.2 Chumbo | 23 |
| 3.5.3 Cádmio | 23 |
| 3.5.4 Cromo | 24 |
| 3.5.5 Alumínio | 24 |
| 3.5.6 Parabenos | 24 |
| 4. METODOLOGIA | 25 |
| 4.1 Programas computacionais | 26 |
| 4.1.1 Hyperchem | 26 |
| 4.1.2 Gaussian | 27 |
| 4.1.3 GaussView | 27 |
| 4.1.4 Statistica | 27 |
| 4.2 Métodos computacionais | 28 |
| 4.2.1 Métodos semi-empíricos | 28 |
| 4.2.2 ACP | 28 |
| 4.2.2.1 Procedimento metodológico da ACP (Programa Statística) | 30 |
| 4.2.3 Cálculo dos parâmetros eletrônicos | 33 |
| 4.2.4 QSAR | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2.4.1 Procedimento do método QSAR (Programa Statistica) | 35 |
| 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 39 |
| 5.1 ACP dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos | 39 |
| 5.2 O estudo QSAR para o LD50 presentes nos batons | 44 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 49 |
| REFERENCIAS | 50 |

1. INTRODUÇÃO

O batom é um cosmético usado para colorir os lábios e faz parte da vida de várias mulheres, sendo um produto que faz toda a diferença na maquiagem. Atualmente é muito difícil encontrar alguma mulher que não esteja usando batom, *gloss* ou protetor labial, existe uma variedade enormes de batons, tanto em cores, como nos diferentes tipos de texturas, e os mercados em si estão sempre procurando inovar nesse meio, pois é um produto que nunca saiu de moda. Mas, muitas pessoas não sabem que o uso de batons diariamente e por períodos longos podem trazer malefícios a saúde através de compostos presentes nos batons. Ou seja, o uso de produtos de baixa qualidade pode apresentar elementos tóxicos e em maior proporção causa sérios riscos à saúde humana.

No ano de 2013, pesquisadores da Escola de Saúde Pública da Universidade da Califórnia, Berkeley, analisaram 32 amostras de batom e brilhos labiais diferentes, sendo 08 batons e 24 brilhos labiais, vendidos nas drogarias e lojas de departamentos. Nos testes realizados foram detectados chumbo, cádmio, cromo, alumínio e outros cinco metais, que em alguns foram encontrados em níveis que pode levar problemas a saúde.

De acordo com o site o GLOBO (2017), espalhou-se informações alertando sobre a quantidade de chumbo presentes em batons e quanto ao risco de provocar câncer, sendo essas informações espalhadas em redes sociais, deixando assim consumidores alarmados. Diante desse cenário, o INMETRO realizou uma análise de 15 amostras de batons encontradas no mercado em conversação com a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e o ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos) sobre os critérios e metodologias utilizadas para as análises dos batons, segundo o INMETRO as amostras não apresentaram nível alto de teor chumbo, sendo assim se comprovou que todas as marcas estavam com os valores baixos recomendados pelo regulamento brasileiro.

A ANVISA é a agência brasileira responsável por constituir normas e limites tolerados de contaminantes em produtos, incluindo os cosméticos. É responsabilidade da vigilância sanitária garantir a segurança dos cosméticos, sejam loções para as mãos, tinturas capilares, rimeis, sombras, batons, entre outros cosméticos, o que consiste em determinar como eles devem ser fabricados no país ou produtos importados (DIAS, 2013).

Na legislação vigente pela ANVISA, refere-se à RDC 44/2012, que aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre a “Lista de substâncias corantes permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”. A referida norma estabelece em seu anexo o limite de impurezas máximas de metais permitidas para os corantes orgânicos artificiais. No caso do chumbo (Pb), o limite máximo é de 20 ppm—parte por milhão.

Embora a pele componha uma camada protetora, diversos compostos químicos podem permear através dela e resultar em uma exposição sistêmica. Há um grande número de itens cosméticos que são aplicadas a membranas mucosas, melhorando a sua permeação ou, no caso particular do batom permitindo que seja introduzido oralmente dentro do corpo.

Sendo assim se percebe que os ingredientes usados para fazer produtos de consumo, no caso dos cosméticos, falando mais especificamente dos batons, estão sob maior pesquisa, por seus possíveis efeitos sobre a saúde humana. A partir disso se resolveu fazer uma pesquisa investigativa através do uso de programas computacionais, utilizando assim os métodos semi-empíricos *Austin Model1*(AM1), análises estatísticas por Análise de Componentes Principais (ACP) e Relação Quantitativa Estrutura-Atividade (QSAR), com o objetivo de avaliar as influências e correlações das propriedades estruturais e eletrônicas do efeito carcinogênico e toxicológico de ingredientes ativos em diferentes marcas de batons por meio de cálculos da química quântica. Nesta pesquisa investigativa foram avaliadas dez estruturas químicas presentes em quatro diferentes tipos de marcas de batons, em busca de identificar quais os ingredientes tem o maior efeito carcinogênico e toxicológico. O critério de seleção das estruturas foi dado por aquelas que mais se repetia entres as marcas, podendo haver exceção em algumas estruturas.

A construção das moléculas constituintes nos batons se desenvolveu através da química computacional, no qual se utilizará os princípios da química computacional para solucionar problemas químicos, associando a química teórica a softwares computacionais para calcular as propriedades das estruturas e comparar com valores já encontrados na literatura.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- ❖ Investigar a carcinogenicidade e o LD50 utilizando propriedades estruturais eletrônicas dos ingredientes ativos presentes em diferentes marcas de batons.

2.2 Objetivos Específicos

- ❖ Realizar uma análise multivariada de parâmetros estruturais e eletrônicos obtidos por cálculos computacionais a nível semi-empírico AM1 das estruturas químicas presentes nos batons;
- ❖ Classificar os ingredientes ativos nos batons quanto a sua carcinogenicidade através de uma análise multivariada por ACP;
- ❖ Calcular a LD50 das estruturas químicas presentes nos batons usando a QSAR.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 História do batom

O surgimento do batom se inicia por volta de 5000 a.C no Antigo Egito, os indicativos mais remotos era algo do uso para pigmentar os lábios. Os batons nesta época eram obtidos por meio de esmagamentos de pedras semipreciosas na qual eram aplicadas nos lábios para obterem a coloração vermelha (RIBEIRO, 2010).

No século II na Grécia foi criada uma lei para proibir as mulheres de usar pigmentação nos lábios antes do casamento. Pois durante vários séculos ao usarem pigmentos para colorir os lábios era sinônimo de sensualidade. A explicação de proibir o uso era pelo fato que as jovens ao colorir os lábios tinham um grande poder de sedução, sendo capaz até de enganar os homens, então somente quem usava pigmentos para a coloração dos lábios eram atrizes extravagantes e prostitutas.

Segundo Darezzo (2018), o hábito de colorir os lábios começou a ganhar alguma popularidade na Inglaterra, no século XVI, durante o reinado da rainha Elizabeth I, pois foi a partir dali que se criou um padrão de beleza feminina. Nessa época as mulheres usavam cosméticos para deixar o rosto mais branco possível, e os batons eram feitos a partir de ceras de abelhas e tintas vegetais.

No século XX, o batom finalmente ganhou a aceitação da sociedade. Segundo Paiva (2009), os primeiros batons chegaram ao mercado em 1915, fixados numa base de metal dourada e protegidos por uma tampa, surgindo nos salões de beleza dos EUA.

3.2 A pele

A pele consiste em três camadas principais: a epiderme, a derme e a hipoderme (camada subcutânea), sendo uma delas composta por várias sub-camadas. Moore e Persaud (1994) afirma que a pele é um sistema orgânico complexo que forma um revestimento protetor sobre a superfície do organismo, isolando os componentes orgânicos do meio exterior.

Segundo Darezzo (2018), a pele dos lábios é muito mais fina do que a pele das demais regiões do corpo humano. É composta apenas da epiderme e mesoderme, e isso faz com que os vasos sanguíneos periféricos estejam muito próximos da camada

externa. Por esse motivo, os lábios possuem tonalidade avermelhada e sangram intensamente quando sofrem cortes.

3.2.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais exterior da pele e é basicamente composta por camadas de células justapostas, formando um epitélio pluriestratificado (FONSECA e SOUZA, 1984). Segundo Santos (2005), a epiderme é constituída por cinco camadas sendo elas: camada basal, formada por células germinativas, compreendendo tanto células tronco, quanto células proliferativas, sendo estas responsáveis pela constante reposição de células a epiderme. Neste estrato basal unicelular, a irrigação sanguínea é fornecida diretamente pelos capilares, realizando desta forma a nutrição tecidual (GREITHER, 1980). Outra camada é a espinhosa ou de Malpighi, constituída por células espinhosas ou escamosas, que possuem formatos poliédricos e se achatam progressivamente em direção à superfície (SAMPAIO, et al., 1981). Já a terceira camada são as granulosas, possuindo células também poliédricas de diversos tamanhos que apresentam em seu citoplasma grânulos de querato-hialina importantes para tornar a camada impermeável à água (FONSECA e SOUZA, 1984). De acordo com Junqueira (2008), a quarta camada é o estrato lúcido, evidente apenas na pele espessa, sendo formado por uma camada delgada de células achatadas, eosinófilas translúcidas, sem núcleo e organelas. A camada córnea é constituída por células achatadas, mortas, sem núcleo e com citoplasma cheio de queratina.

3.2.2 Derme

É uma camada espessa de tecido conjuntivo composto de fibras elásticas e colágenas sobre a qual se apoia a epiderme, representando mais de 90% da espessura total do tegumento (AMÂNCIO, 2003). A derme é composta por uma densa malha de fibras colágenas e elásticas (matriz extracelular), produzidas pelos fibroblastos cutâneos, cujas características e distribuição garantem-lhe a consistência física (textura e elasticidade) (HUANG et al., 1998). A derme é subdividida em: derme papilar, que corresponde às papilas dérmicas e é constituída por tecido conjuntivo frouxo, e a derme reticular, que corresponde a maior parte da derme do tecido conjuntivo denso não modelado (MONTANARI, 2016).

3.2.3 Hipoderme

O tecido subcutâneo é outra camada ou nível do tecido conectivo abaixo da derme, especializado e responsável pela formação de gordura. A hipoderme ou tecido subcutâneo é ainda dividido em dois tipos: o tecido adiposo branco, presente quase a totalidade do corpo humano, e o tecido adiposo marrom, constituído de células gordurosas com grande quantidade de mitocôndrias e maior capacidade de produção de energia, encontrada principalmente em crianças (COSTA, 2002).

3.3 Formulações dos batons

A indústria de cosméticos está sempre em busca de melhores produtos e a composição dos batons varia de acordo com a marca e o fabricante, no entanto, eles têm ingredientes em comum, tais como: cera, óleo, pigmentos, álcool, conservantes e antioxidantes. As ceras comumente incorporadas às formulações dos batons são as de abelha branca, candelilla, carnaúba, ozoquerita, lanolina, ceresina e ceras sintéticas (MACEDO et al., 2014). O odor (cheiro) de cada batom é responsabilidade de um combinado de óleos perfumantes, que são usados também para mascarar o odor dos outros produtos químicos presentes na composição do batom (MEDEIROS, 2015).

Segundo Atz (2008), os corantes e pigmentos inorgânicos podem apresentar uma pureza abaixo da esperada, arrastando elementos metálicos indesejáveis, tais como Níquel (Ni), Cromo (Cr), Cádmio (Cd), Mercúrio (Hg), entre outros.

Podemos observar na Tabela 1, alguns metais que são proibidos e permitidos na forma de pigmentos. É importante ressaltar que nos pigmentos são utilizados grandes variedades de corantes, sendo que eles devem obedecer a todos os critérios de segurança, tendo que ser seguido rigidamente.

Tabela 1 - Metais pesados proibidos e permitidos na forma de pigmentos ou corantes.

| Substâncias | Brasil (ANVISA) |
|--------------------|--|
| Arsênio | Proibido (até 3ppm como impureza em corantes) |
| Chumbo | Proibido (até 20 ppm como impureza em corantes) |
| Cádmio | Proibido |
| Cromo | Proibido |
| Alumínio | Permitido na forma de corante |
| Manganês | Permitido na forma de corante |
| Titânio | Permitido na forma de corante |
| Mercúrio | Proibido |

Fonte: BRASIL, 2006; BRASIL, 2012.

Alguns álcoois também podem ser encontrados na composição de batons, já que são usados como solventes no processo de produção e até mesmo como hidratante, como é o caso do 1,2,3-propanotriol, comumente conhecido como glicerina (MEDEIROS, 2015). Os conservantes e antioxidantes são adicionados para evitar a degradação das ceras e óleos que o compõem, aumentando sua vida útil (propilparabeno e BHT) (MACEDO et al., 2014).

3.4 Carcinogênese química

As substâncias químicas cancerígenas são encontradas distribuídas na natureza, compreendendo desde alimentos naturais até compostos altamente modificados pelo homem. Os carcinógenos químicos são divididos em duas categorias: carcinógenos diretos e indiretos. Os diretos são agentes alquilantes que já possuem atividade eletrofílica intrínseca, e devido a essa propriedade podem provocar câncer diretamente

(ZAVARIZ, 2008). Já as substâncias químicas que são carcinógenos indiretos, precisa primeiro sofrer modificações químicas no organismo para então se tornarem eletrofílicas e ativas (BOGLIOLO, 1998). Os carcinógenos químicos se ligam ao DNA e causam mutações. O principal mecanismo de ação dos carcinógenos químicos é a formação de compostos covalentes com o DNA, que aumentam a probabilidade de ocorrerem erros durante a replicação (ZAVARIZ, 2008). Determinados carcinógenos químicos além de ter sua atuação mutagênica, inibem a atividade das enzimas reparadoras. Dessa forma, as substâncias químicas provocam tumores na dependência de vários fatores do indivíduo e do ambiente (ROSSIT, 2001).

3.5 Efeitos tóxicos que o batom pode trazer

3.5.1 Toxicológico

A toxicidade é a capacidade possível de o agente tóxico provocar efeitos nocivos em organismos vivos. De acordo com Silva (2017), é importante ressaltar que nem sempre as substâncias de maior toxicidade terão maior risco, tudo dependerá do contato com a substância. Podemos ter agentes de alta toxicidade e baixo risco, ou ainda agentes de baixa toxicidade e alto risco (CASARETT, 2012).

A toxicidade aguda é o efeito nefasto que pode ser produzido após um curto período de tempo, resultante da administração de uma única ou várias doses de uma substância em um período de 24 horas (BRITO, 1994). É importante ressaltar que a toxicidade aguda é realizada em camundongos e ratos, como forma de avaliar a segurança de muitas substâncias. A LD50 é uma quantidade estatisticamente derivada de uma substância que pode causar morte em 50% dos animais quando administrada por uma rota especificada como uma dose única e os animais observados por um período de tempo especificado (CHAN e HAYES, 1989). Segundo Costa (2008), a LD50 quando ingerida em uma só dose oral, expressada em miligramas (mg) de substâncias químicas por massa do organismo em quilo (kg), pode ocasionar a morte dos animais dentro um período de 14 dias. Os testes de toxicidade são elaborados com o objetivo de avaliar ou prever os efeitos de substâncias tóxicas nos sistemas biológicos e averiguar a toxicidade relativa das substâncias que são preponderantes na avaliação do ambiente (BAROSA et al., 2003). Nos tópicos abaixo se destaca as definições e causas de alguns metais e conservantes que podem estar presentes nos batons.

3.5.2 Chumbo

O chumbo (Pb) é encontrado naturalmente na natureza, porém, é um elemento não-essencial. Em relação as suas propriedades químicas e físicas, é amplamente utilizado pelo homem desde os tempos antigos (HERNBERG, 2000). Em cosméticos, a maior preocupação é com os corantes vermelhos utilizados na produção de batons de longa duração (GONDAL et al., 2010). De acordo com MOREIRA (2014):

“O chumbo é um elemento tóxico não essencial que se acumula no organismo. Na sua interação com a matéria viva, o chumbo apresenta tanto características comuns a outros metais pesados quanto algumas peculiaridades. Como esse metal afeta virtualmente todos os órgãos e sistemas do organismo, os mecanismos de toxicidade propostos envolvem processos bioquímicos fundamentais, que incluem a habilidade do chumbo de inibir ou imitar a ação do cálcio e de interagir com proteínas.”

O chumbo é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos elementos químicos mais perigosos à saúde humana (VANZ et al., 2003). Uma intoxicação por chumbo ou compostos que contenham este metal pode gerar graves danos à saúde e até mesmo causar a morte (KLASSEN, 1991).

3.5.3 Cádmio

O cádmio (Cd) é obtido a partir da fundição de zinco e chumbo. A maior parte de Cd liberado pode ser atribuída à exposição ocupacional, resíduos de mineração, pigmentos e baterias níquel-cádmio (LIAO et al., 2005). O cádmio acumula nos vegetais e animais usados em alimentação, porém, a principal fonte de contaminação por exposição não ocupacional com este metal ocorre através do consumo de cigarros (KLAASSEN; WATKINS, 2012). Os efeitos agudos da intoxicação por ingestão de cádmio provocam grave irritação do trato gastrointestinal, ocasionando náuseas, vômitos e dor abdominal. A inalação pode produzir pneumonite aguda com edema pulmonar (DIAS, 2013). Embora ainda não se tenha precisão sobre a origem do cádmio encontrado em produtos cosméticos, se sabe que sua presença é determinada pela

utilização de matérias-primas de baixa qualidade ou como impurezas do processo de fabricação (VOLPE et al., 2012).

3.5.4 Cromo

As principais formas de intoxicação por cromo (Cr) são por inalação, contato com a pele e ingestão (GONDAL et al., 2010). Na pele, o cromo pode induzir a formação de úlceras ou, em pessoas sensíveis, reações alérgicas, mesmo em exposições com baixas concentrações (GONDAL et al., 2010). A ingestão de grandes quantidades de cromo pode levar a distúrbios gastrointestinais, convulsões, danos hepáticos e renais, podendo evoluir para óbito. (DIAS; RAU, 2013).

3.5.5 Alumínio

A presença do alumínio (Al) em cosméticos é encontrada principalmente nos corantes a base de mica. Este minério apresenta o alumínio em sua composição natural e é largamente utilizado como corante, tendo seu uso em cosméticos permitido na União Europeia e Japão (SUJIT KUMAR et al., 2012). Estudos recentes também têm relacionado níveis elevados de alumínio com alguns distúrbios como falência renal e doença de Alzheimer (DIAS; RAU, 2013).

3.5.6 Parabenos

Os parabenos são conservantes que protegem os produtos contra os fungos e bactérias. Os parabenos estão entre os conservantes mais produzidos e consumidos em países de clima tropical. O Brasil, por exemplo, é o quarto maior consumidor de PPCPS, perfumaria e cosméticos (SPADOTO, 2017). Segundo Hoppe e Pais (2017) os efeitos tóxicos mais relatados pela utilização de parabenos são reações alérgicas, que podem aparecer tanto no local de aplicação como em locais diferentes do corpo, podendo ser identificada através de eritema, edema e secreção. Os parabenos que possuem o uso mais freqüente nas formulações, individualmente, e em misturas, incluem: metilparabeno (MeP), etilparabeno (EtP), propilparabeno (PrP), e butilparabeno (BuP) (SONI et., 2005; CABALEIRO et al. 2014).

4. METODOLOGIA

Nesta pesquisa foi utilizado programas computacionais para o desenvolvimento do trabalho, aplicando-se o método semi-empírico AM1. Foram selecionadas dez estruturas de quatro amostras de diferentes marcas de batons, onde o critério de seleção foi as que continham as mesmas estruturas em comum nas composições dos batons. As figuras 1-10 abaixo se destacam as estruturas que serão investigadas neste trabalho.

Ingredientes ativos nos batons

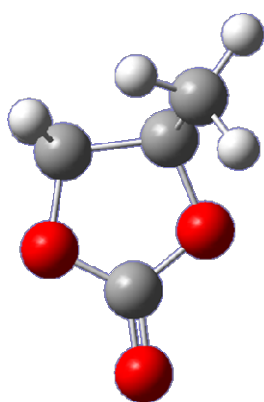


Figura 1 - Carbonato de Propileno.

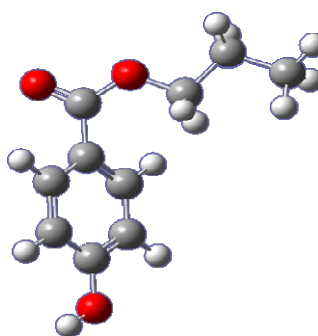


Figura 2 - Propilparabeno.

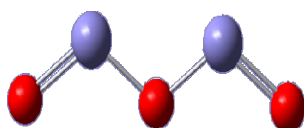


Figura 3 - Óxido de Ferro III.

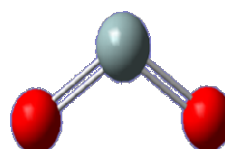


Figura 4 - Dióxido de Silício.

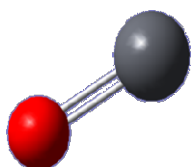


Figura 5 - Óxido de Chumbo.

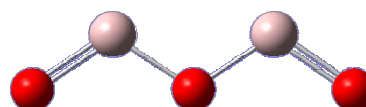


Figura 6 - Óxido de Alumínio.

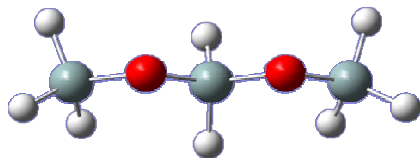


Figura 7 - Dimeticona.

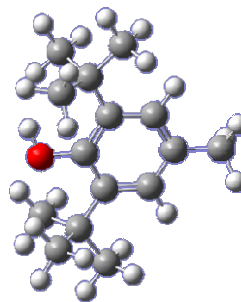


Figura 8 - BHT.

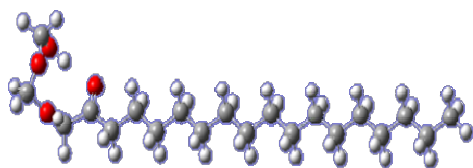


Figura 9 - Estearato de glicerila.

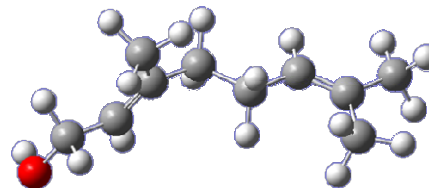


Figura 10 - Geraniol.



Carbono



Hidrogênio



Oxigênio



Silício



Ferro



Alumínio



Chumbo

4.1 Programas computacionais

Nesse tópico, apresentaremos brevemente os softwares computacionais usados na elaboração das estruturas moleculares, dos cálculos computacionais e estatísticos. Através dos resultados obtidos pelos programas serão realizadas análises do estudo investigado.

4.1.1 Hyperchem

O Hyperchem 8.0.3 é um programa de simples manipulação para a construção de moléculas, realização de cálculos e visualização de resultados, combina um ambiente de visualização agradável com métodos de química teórica, os quais estão implementados no mesmo. Ele foi criado pela empresa Hypercube e, por enquanto, pode ser utilizado apenas nos sistemas operacionais Windows e Mac. Possui os métodos: *ab initio*, semi-empírico, DFT e mecânica molecular implementados em seu pacote computacional.

4.1.2 Gaussian

O Gaussian 03 é um programa de estrutura eletrônica, usada por químicos, engenheiros químicos, bioquímicos, físicos e outros cientistas. A partir das leis fundamentais da mecânica quântica, Gaussian 03 prevê as energias, estruturas moleculares, frequências vibratórias e propriedades moleculares de moléculas e reações em uma ampla variedade de ambientes químicos. Podem ser executados cálculos utilizando métodos de mecânica molecular, semi-empíricos, *ab initio* HF e DFT em várias plataformas. Os modelos do Gaussian 03 podem ser aplicados a ambas as espécies e compostos que são difíceis ou impossíveis de se observar experimentalmente. Este programa usa funções atômicas do tipo gaussianas.

4.1.3 GaussView

O GaussView 4.1 é a interface visual para Gaussian 03. Permite construir geometrias de entrada, enviar otimizações de geometria, e analisar os resultados dos cálculos gaussianos. Podemos visualizar com esse programa os orbitais moleculares, superfície de densidade eletrônica a partir de qualquer densidade calculada, superfície potencial eletrostática, superfície de propriedades magnéticas, cargas atômicas, momentos dipolo, animações dos modos normais correspondentes às frequências vibratórias, espectros, informação estereoquímica molecular, etc.

4.1.4 Statistica

O Statistica 8.0 é um programa agregado para a realização de cálculos matemáticos de estatística. Deixando a realização de uma análise mais refinada do problema analisado. É um instrumento bastante abrangente, pois fornece análise, gerenciamento e visualização ao procedimento de dados. E as principais funções oferecidas pelo programa são: estatística descritiva, análise de dados exploratória, correlações, probabilidade, análise de resposta múltipla, métodos de regressão múltipla e estatística não paramétrica. Podendo ser utilizado apenas em ambiente Windows e Mac.

4.2 Métodos computacionais

Neste tópico descreveremos os métodos computacionais utilizados e os métodos estatísticos que analisam as influências e correlações obtidas das propriedades em função da propriedade de interesse.

4.2.1 Métodos semi-empíricos

Os métodos de cálculos semi-empíricos utilizam aproximações que simplificam o cálculo de integrais do método Hartree-Fock-Roothaan. Nestes métodos são utilizados parâmetros empíricos para calcular algumas integrais, tendo com isso uma exatidão limitada. O uso de parâmetros experimentais diminui o número de equações a serem resolvidas para obtenção das propriedades esperadas, ganhando assim um precioso tempo computacional.

4.2.2 ACP

Na ACP é provável situar uma relação entre as propriedades independentes com a propriedade dependente (a que se deseja avaliar). Através de cálculos por química-quântica foi possível definir quais as propriedades que mais influenciam na propriedade que se deseja determinar. As variáveis selecionadas para ACP foram: afinidade eletrônica, momento dipolo e o gap de energia (que é representado pelo o símbolo delta Δ).

No gráfico obtido pela ACP, se descrevem duas componentes principais onde a primeira componente principal (PC1) descreve o eixo de maior variância, sendo neste eixo onde os pontos se encontram mais espalhados. A segunda componente principal (PC2) representa o segundo eixo de maior variância residual.

Podemos ver nas figuras 11 e 12 os compostos carcinogênicos conhecidos (tetracloro de carbono, aflatoxina-B1 e benzopireno) e não-carcinogênicos que são substâncias antioxidantes (resveratrol, ácido ascórbico e ácido acetilsalicílico) utilizados para comparação dos ingredientes ativos presentes nos batons.

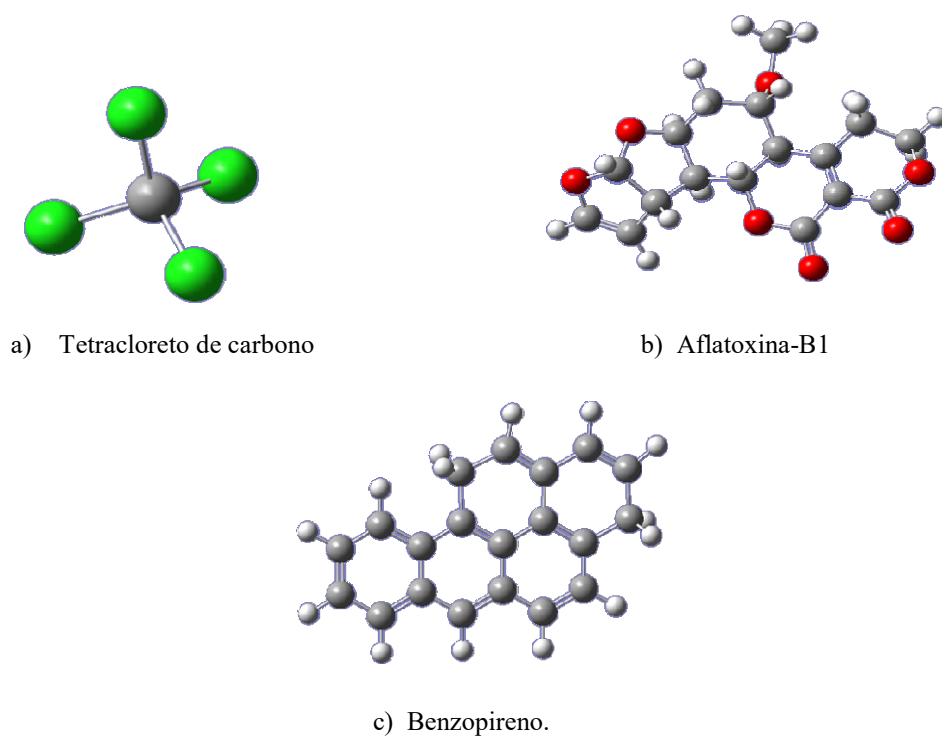


Figura 11 - Compostos carcinogênicos; a) Tetracloreto de carbono; b) Aflatoxina-B1; c) Benzopireno.

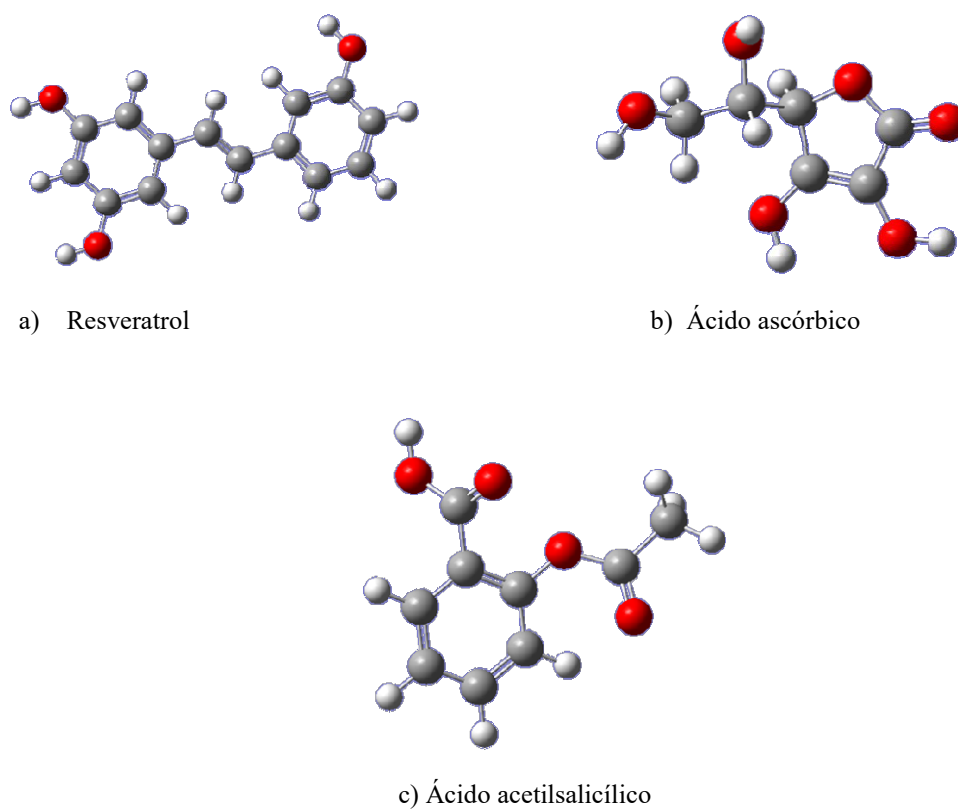


Figura 12 - Compostos não-carcinogênicos; a) Resveratrol; b) Ácido ascórbico; c) Ácido acetilsalicílico.



Para identificação do potencial carcinogênico dos ingredientes ativos nos batons, primeiramente os compostos foram avaliados a partir da ACP, através de propriedades obtidas por meio de cálculos computacionais do tipo AM1.

4.2.2.1 Procedimento metodológico da ACP (Programa Statistica)

Ao abrir o programa computacional Statistica é necessário fazer a organização das informações. Na Figura 13 abaixo se pode observar como é organizado as substâncias (que estão representados por símbolos) e as suas propriedades.

| | 1 | 2 | 3 |
|----|---------------|-----------|--------------|
| | AE a.u | μ (D) | Δ a.u |
| C1 | 0,0530656044 | 0 | 0,01488336 |
| C2 | 0,0827955725 | 7,351 | 0,02572432 |
| C3 | 0,0651560364 | 0,037 | 0,01135545 |
| O1 | -0,0742330477 | 14,98 | 0,02241691 |
| O2 | -0,161328257 | 13,293 | 0,02498934 |
| O3 | -0,117229417 | 12,73 | 0,02572432 |
| a | -0,04828 | 5,2656 | 0,48581 |
| b | 0,0101 | 4,5095 | -0,36474 |
| c | -0,518 | 1,4117 | 9,134 |
| d | -0,02041 | 3,4236 | 0,8435 |
| e | 0,06413 | 3,6041 | 0,33829 |
| f | 0,02761 | 4,0292 | 0,35732 |
| g | 0,06319 | 5,0198 | 0,29343 |
| h | 0,09008 | 9,3684 | 0,14884 |
| i | -0,02646 | 3,4585 | 0,405197 |
| j | -0,03421 | 1,7807 | 0,37612 |

Figura 13 - Organização dos dados para ACP.

Depois da organização dos dados, para a realização da ACP é necessário que no primeiro momento clique na opção Statistica (estatísticas), logo após clique na opção Multivariat Exploratory Techniques (Técnicas Exploratórias Multivariadas), em seguida selecione a opção Principal Components & Classification Analysis (Componentes Principais e Análise de Classificação) como mostra a Figura 14.

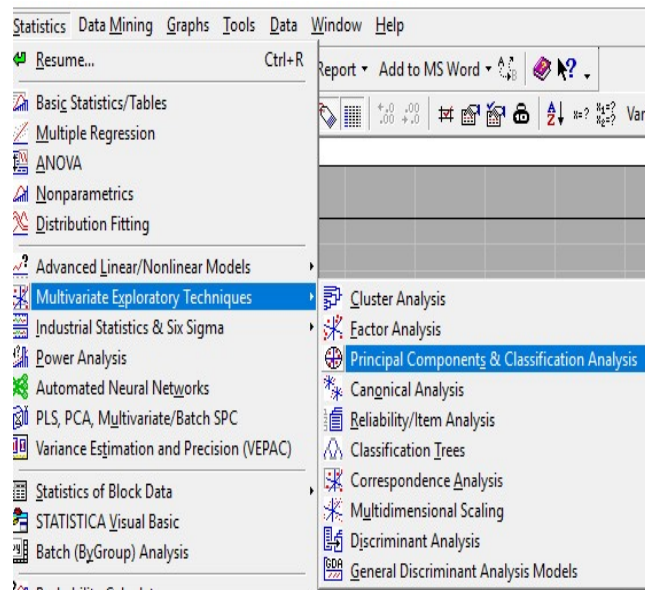


Figura 14 - Demonstração de como realizar a ACP.

Ao abrir a janela como demonstra na Figura 15, clica-se na opção Variables (variáveis). Ao clicar nessa opção será redirecionado a uma nova janela.

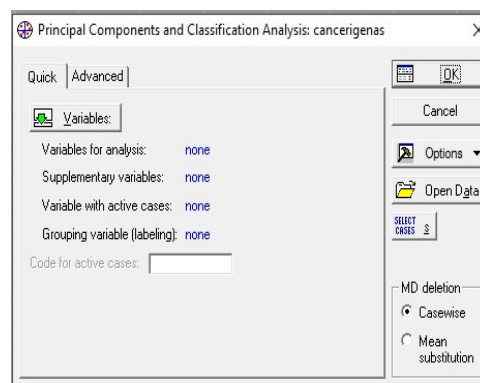


Figura 15 - Janela de demonstração das seleções da variáveis.

Dessa forma selecionado as variáveis independentes (que se encontra na primeira coluna) como podemos visualizar na Figura 16, logo após clica-se em “ok” e será redirecionada para a janela anterior Figura 15. Em seguida clica-se em “ok” novamente que será redirecionado para uma nova janela.

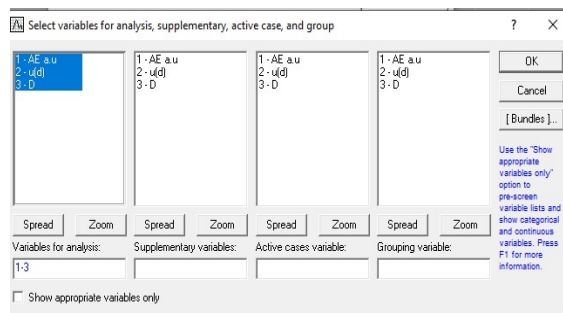


Figura 16 - Seleção das variáveis dependentes.

Na Figura 17 podemos observar que a nova aba aberta é possível escolher gráficos e dados que se deseja utilizar na pesquisa. Na pesquisa foi clicado na opção Factor coordinates of variables (Coordenadas de fator variáveis), destacado na cor laranja, onde é redirecionado para outra aba que mostrará os dados das propriedades eletrônicas, e que serão utilizados os dados para a formulação da PC1 e PC2. Já o Plotvar.Factor coordinates, 2D (gráfico variáveis coordenadas fatoriais 2D), destacado na cor vermelha, que será redirecionado para outra janela, onde será clicado em “ok” e dessa forma abrirá outra janela que será a do gráfico das variáveis. E por ultimo o Plot case factor coordinates 2D (Coordenadas de fator de caso plotagem, 2D), destacado de verde, onde ao se clicar nessa opção será redirecionado para outra aba, onde se clica em “ok”, e novamente abrirá outra janela, sendo essa a do gráfico de comparação de substâncias carcinogênicas e não carcinogênicas juntamente com os ingredientes ativos nos batons (Figura 17).

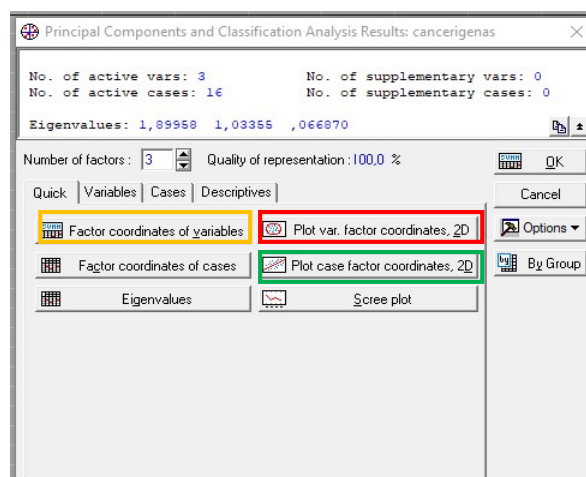


Figura 17 - Demonstração de obtenção de valores e gráficos.

4.2.3 Cálculo dos parâmetros eletrônicos

A avaliação da carcinogênese e do LD50 dos batons ocorreu através dos métodos ACP e QSAR dos parâmetros eletrônicos obtidos por meio de cálculos semi-empíricos AM1. Basicamente, realizaram-se análises dos compostos conhecidos experimentalmente (carbonato de propileno, propilparabeno, BHT, dimeticona, dióxido de silício, óxido de chumbo, óxido de alumínio, óxido de ferro, estearato de glicerila e geraniol), dos quais apresentavam parâmetros necessários para realizar um comparativo com as demais substâncias, dentre eles, o momento dipolo, que é a principal propriedade para o reconhecimento dos constituintes toxicológicos presentes nos batons.

As energias dos orbitais moleculares de fronteira (OMF), HOMO e LUMO, podem descrever os índices de reatividade e estabilidade química, além de explicar como reações químicas ocorrem em termos de transferências de cargas. O gap de energia (Δ) obtido através da diferença de energia (E) entre os OMF, LUMO-HOMO segundo a equação, descreve a tendência de reatividade e estabilidade química.

$$\Delta = E_{LUMO(a.u)} - E_{HOMO(a.u)} \quad (1)$$

Podemos observar na Figura 18 a demonstração de como é obtido os orbitais HOMO e o LUMO através do programa GaussView.

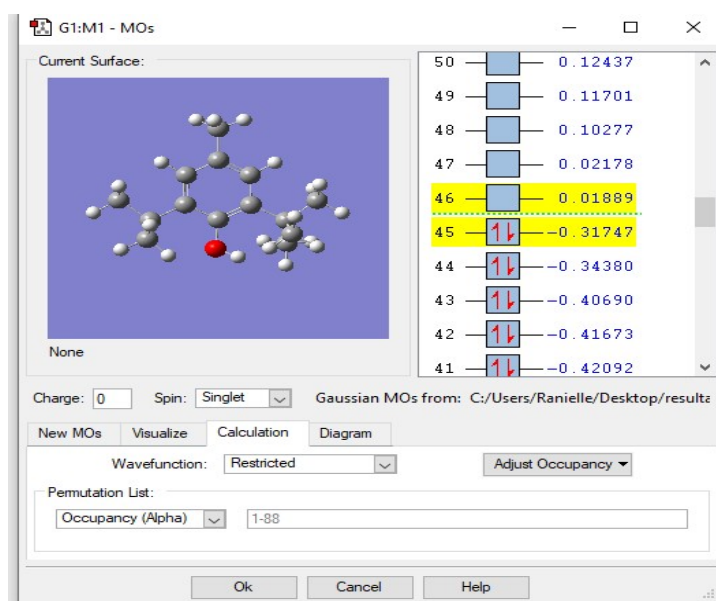


Figura 18 - HOMO e LUMO obtido através do programa computacional GaussView.

A energia de ionização (EI) expresso em a.u ou eV, é calculado por meio do HOMO da substância. O valor de HOMO (unidade de medida a.u) é obtido por meio dos cálculos computacionais, dada pela seguinte equação:

$$EI = -HOMO \quad (2)$$

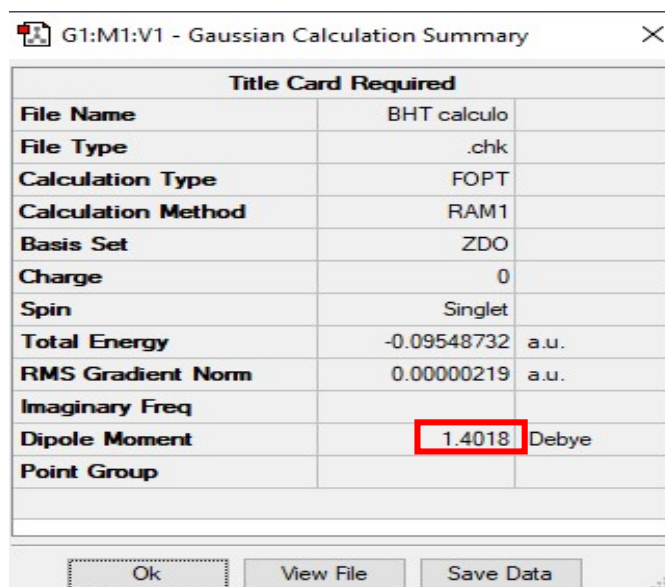
A afinidade eletrônica (AE) pode ser expresso tanto em a.u como em eV (1a.u=27,2116 eV), o valor é calculado por meio do LUMO da substância. O valor do LUMO (unidade de medida a.u) é através de cálculos computacionais, como podemos ver na equação abaixo:

$$AE = -LUMO \quad (3)$$

O momento de dipolo (μ) é a multiplicação de entre o valor da carga parcial (δ), e a distância (d) entre os dois extremos dipolos. O μ é obtido através de cálculos computacionais, dada pela a seguinte equação:

$$\mu = \delta \cdot d \quad (4)$$

A Figura 19 representa a demonstração de como é obtido o momento dipolo através do programa computacional.



| Title Card Required | | |
|---------------------|-------------|-------|
| File Name | BHT calculo | |
| File Type | .chk | |
| Calculation Type | FOPT | |
| Calculation Method | RAM1 | |
| Basis Set | ZDO | |
| Charge | 0 | |
| Spin | Singlet | |
| Total Energy | -0.09548732 | a.u. |
| RMS Gradient Norm | 0.00000219 | a.u. |
| Imaginary Freq | | |
| Dipole Moment | 1.4018 | Debye |
| Point Group | | |

Figura 19 - Momento dipolo obtido através do programa computacional Gaussian.

4.2.4 QSAR

O QSAR é um programa estatístico desenvolvido para gerar e validar modelos que envolvam relações quantitativa estrutura-atividade. Com a modelagem QSAR, os usuários podem criar modelos de regressão de mínimos quadrados parciais (PLS), executar a seleção de variáveis com o algoritmo de seleção de preditores ordenados (OPS). Os métodos QSAR buscam identificar e quantificar as relações predominantes no amplo campo de modelagem, representadas pelas propriedades da estrutura química e a atividade biológica correspondente. As variações quantitativas na atividade biológica (ligantes) são relacionadas com as informações incorporadas nos descritores moleculares. Os modelos QSAR são bastante úteis em química medicinal como guia para síntese e planejamento molecular de novas entidades química. O método QSAR, utiliza-se de um conjunto de dados, sendo que um dos dados desse conjunto é a variável dependente, ou seja, aquela que pretende determinar e que também possui dados experimentais encontrado na literatura para um comparativo. Além disso, apresenta um conjunto de dados independentes, que são os descritores usados para a manipulação das equações.

4.2.4.1 Procedimento do método QSAR (Programa Statistica)

A Figura 20 demonstra como são organizadas as informações de algumas variáveis sendo elas as dependes e independentes. Temos uma coluna onde estão os compostos ativos estudados presente nos batons, representados por símbolos (letras do alfabeto), e os demais são as propriedades calculadas.

| | 1 Log LD50 | 2 LD50 mg/kg | 3 EI a.u | 4 AE a.u | 5 μ (D) | 6 Δ a.u |
|---|---------------|-----------------|-------------|-------------|----------------|-------------------|
| a | 1,46 | 29,1 | 0,43753 | -0,04828 | 5,2656 | 0,48581 |
| b | 3,8 | 6332 | -0,35464 | 0,0101 | 4,5095 | -0,36474 |
| c | 2,95 | 890 | 8,616 | -0,518 | 1,4117 | 9,134 |
| d | 4,3 | 20000 | 0,37912 | -0,02041 | 3,4236 | 0,8435 |
| e | 1,95 | 90 | 0,40242 | 0,06413 | 3,6041 | 0,33829 |
| f | 3,24 | 1750 | 0,38493 | 0,02761 | 4,0292 | 0,35732 |
| g | 4,15 | 13990 | 0,35662 | 0,06319 | 5,0198 | 0,29343 |
| i | 4,18 | 15000 | 0,23892 | 0,09008 | 9,3684 | 0,14884 |
| j | 2,3 | 200 | 0,378737 | -0,02646 | 3,4585 | 0,405197 |
| k | 3,56 | 3600 | -0,34191 | -0,03421 | 1,7807 | 0,37612 |

Figura 20 - Organização dos dados QSAR.

Depois da organização dos dados, para a realização do QSAR é necessário que no primeiro momento clique na opção Statística (estatísticas), logo após seleciona-se a opção Multiple Regression (regressão múltipla). Como demonstra a Figura 21 abaixo:

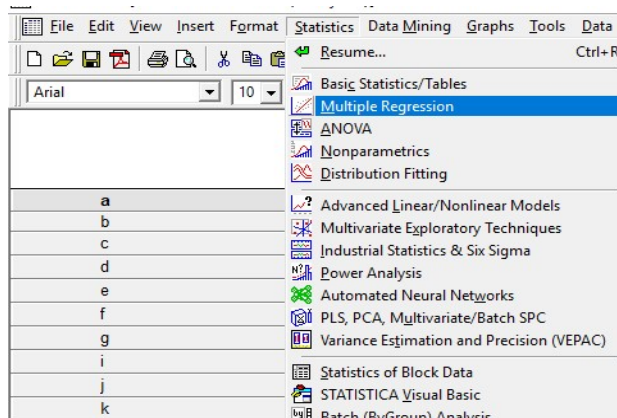


Figura 21 - Demonstração de como realizar o QSAR.

Logo após clicar em Multiple Regression será redirecionado para uma janela do mesmo jeito como ocorre na Figura 15 da metodologia da ACP. Clica-se na opção Variables (variáveis), ao clicar nessa opção será redirecionado a uma nova janela, onde serão selecionadas as variáveis independentes (que se encontra na primeira coluna) e as dependentes (encontra-se na segunda coluna), como podemos visualizar na Figura 22.

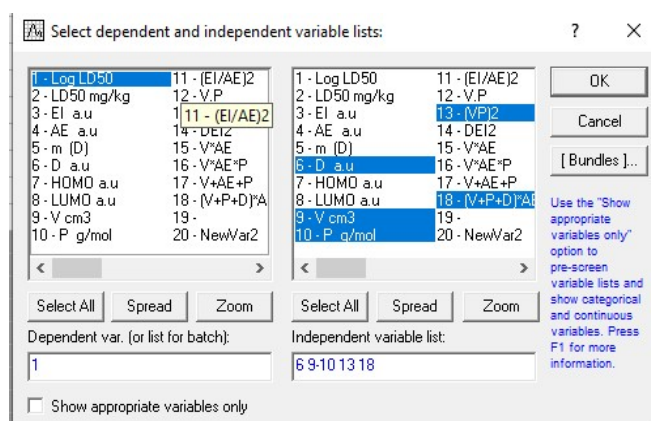


Figura 22 - Seleção das variáveis independentes e dependentes.

Depois de selecionada a independente e as dependentes clica-se no “ok”, que será redirecionado para a janela anterior igual a da Figura 15. Logo após, só clicar em ok novamente, sendo direcionado para uma nova aba. Os valores abaixo (destacado em verde) da Figura 23 mostram a combinação das variáveis escolhidas. As variáveis

permitem ajustar o modelo fazendo-se combinações com demais descritores. Para ter um modelo é necessário ter um valor igual ou próximo a 100%, o que irá caracterizar como um ótimo modelo proposto para QSAR. Para chegar a um modelo ideal é necessário testar uma diversidade de conjuntos, podendo demorar minutos, horas ou até mesmo dias para se chegar a um modelo de equação satisfatório.

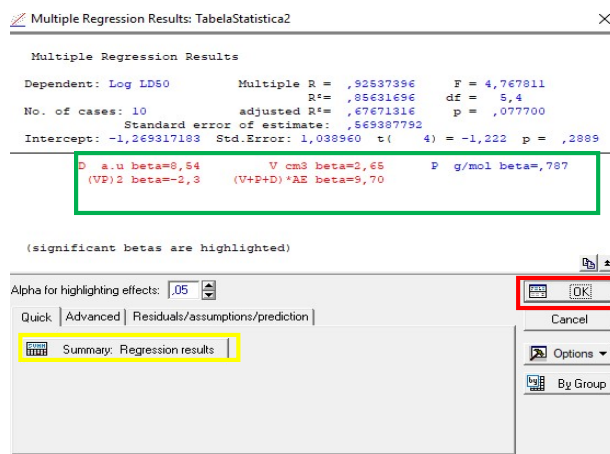


Figura 23 - Valores de ajuste da equação QSAR.

Clicando na opção Summary: Regression Results (Resumo: Resultados de Regressão) destacado na cor amarelo, irá abrir a janela com os valores das propriedades eletrônicas. A escolha “ok” (destacado em vermelho) ainda na Figura 23, ao clicar terá a acesso a outra janela Figura 24, tendo mais informações de dados e gráficos.

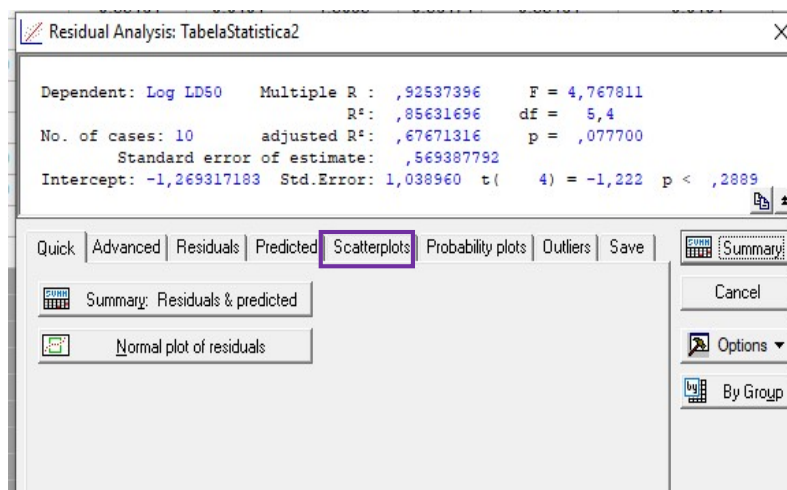


Figura 24 - Demonstração de obtenção de valores e gráficos QSAR.

Ao abrir a nova janela, ao clicar na opção Summary: Residuals&Predicted (Resumo: Resíduos e Previsto) será aberto à janela de valores observados e os valores previstos para o LD50, permitindo assim comparar se o modelo da equação está bem ajustado. Já clicando na opção Scatterlots (dispersão) destacado na cor roxo, logo após aparecerá outras opção aonde se clica na escolha Predicted VS Observed (Previsto e observado), aonde será aberto a janela do gráfico da reta regressão.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ACP dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos

Na ACP foram incluídos alguns compostos para melhor comparação, sendo possível observar dois grupos, o grupo altamente carcinogênico que está sendo representado por símbolos C1, C2 e C3, destacados pela a cor vermelha, e o grupo não carcinogênico que está representado por O1, O2 e O3, que estão destacados pela a cor azul. Os ingredientes ativos nos batons investigados estão representados pelos os símbolos (letras do alfabeto) “a”, “b”, “c”, “d”, “e”, “f”, “g”, “h”, “i” e “j”, destacados pelas a cor verde, como podemos observar na tabela 2.

Tabela 2 - Descritores calculados das substâncias carcinogênicas, não carcinogênicas e dos ingredientes ativos.

| Amostras | Símbolo | AE (a.u) | μ (D) | Δ (a.u) |
|-------------------------------|-----------|----------|-----------|----------------|
| Tetra cloreto de carbono | C1 | 0,053 | 0,000 | 0,015 |
| Aflatoxinas | C2 | 0,083 | 7,351 | 0,026 |
| Benzopireno | C3 | 0,065 | 0,037 | 0,011 |
| Resveratrol | O1 | -0,074 | 14,980 | 0,022 |
| Vitamina C (Ácido Ascórbico) | O2 | -0,161 | 13,293 | 0,025 |
| Ácido Acetil Salicílico (AAS) | O3 | -0,117 | 12,730 | 0,026 |
| Carbonato de propileno | a | -0,048 | 5,266 | 0,486 |
| Propirilparabeno | b | 0,010 | 4,510 | -0,365 |
| BHT | c | -0,518 | 1,412 | 9,134 |
| Dimeticona | d | -0,020 | 3,424 | 0,844 |
| Dióxido de silício | e | 0,064 | 3,604 | 0,338 |
| Óxido de chumbo | f | 0,028 | 4,029 | 0,357 |
| Óxido de alumínio | g | 0,063 | 5,020 | 0,293 |
| Óxido de ferro | h | 0,090 | 9,368 | 0,149 |
| Estearato de glicerila | i | -0,026 | 3,459 | 0,405 |
| Geraniol | j | -0,034 | 1,781 | 0,376 |

Segundo, Elizabeth e James Miller (1981), quanto mais eletrofílica for à substância, maior a atividade carcinogênica da mesma. E para isso ocorrer, deverá apresentar valor alto para a afinidade eletrônica. Desse modo pode-se observar na Tabela 2 que os valores de afinidade eletrônica para as substâncias carcinogênicas destacados em vermelhos são altos, enquanto que para as substâncias não

carcinogênicas destacados nas cores azuis possui valores baixos para afinidade eletrônica.

De acordo com Silva (2014), os baixos valores da AE dos protetores facilitam a doação de elétrons destes compostos para outras substâncias. Enquanto que os carcinógenos por ter valor alto para a AE possuem maior habilidade em receber elétrons. Percebe-se que a propriedade mais importante para a definição que a substância é carcinogênica ou não é a afinidade eletrônica.

Podemos observar no Gráfico 1 que as substâncias carcinogênicas encontram-se nos quadrantes 1 e 4. Já as substâncias não carcinogêneses distribuíram nos quadrantes 2 e 3.

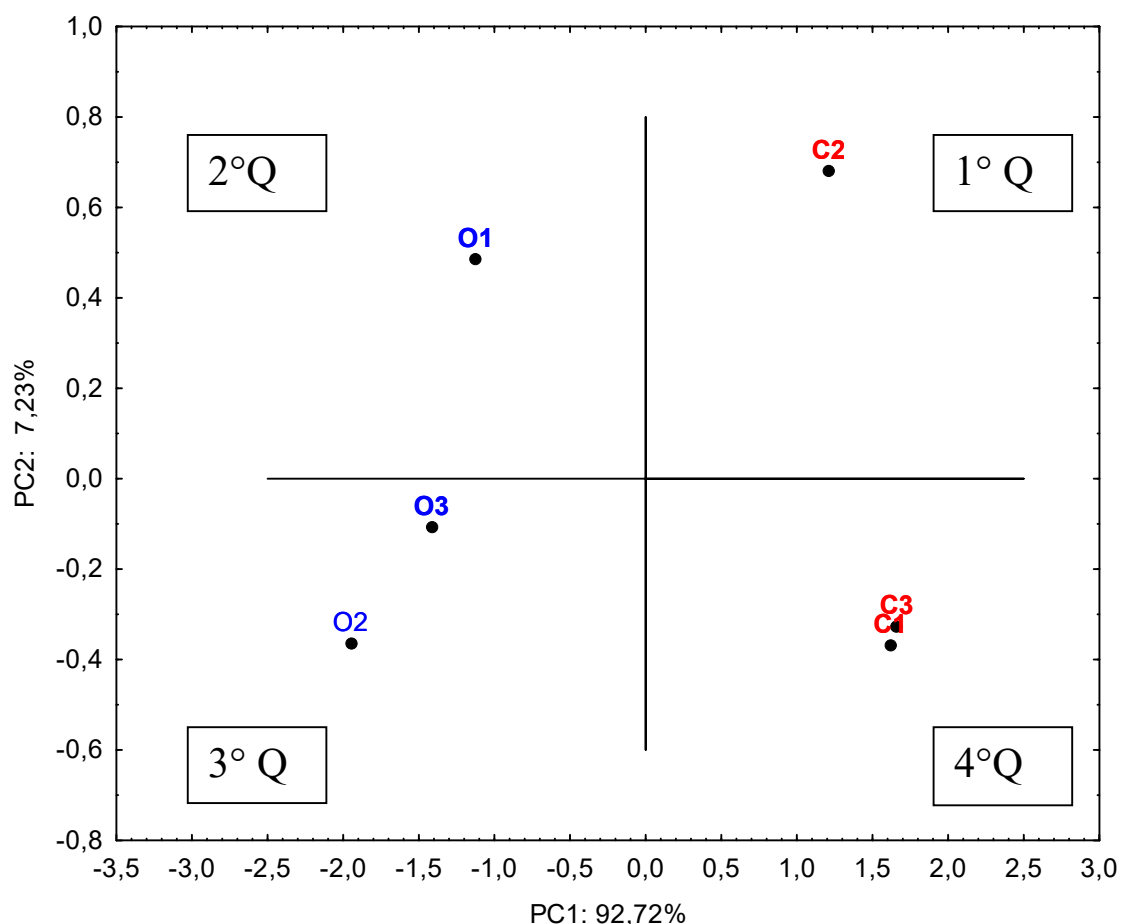


Gráfico 1 - ACP separação dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos.

A variância total de PC1 foi de 92,72%, enquanto a PC2 foi composta por 7,23%, totalizando assim uma variância total para as duas componentes principais de 99,95%.

As Equações 5 e 6 permitem verificar quais variáveis mais contribuem para identificação do potencial carcinogênico dos compostos de comparação.

$$PC1 = +0,978 AE - 0,922\mu - 0,987\Delta \quad (5)$$

$$PC2 = +0,206AE + 0,387\mu - 0,157\Delta \quad (6)$$

De acordo com as Equações PC1 e PC2, percebeu-se que todas as propriedades eletrônicas da PC1 colaboraram para a separação dos compostos, enquanto na PC2 não houve contribuições das propriedades eletrônicas.

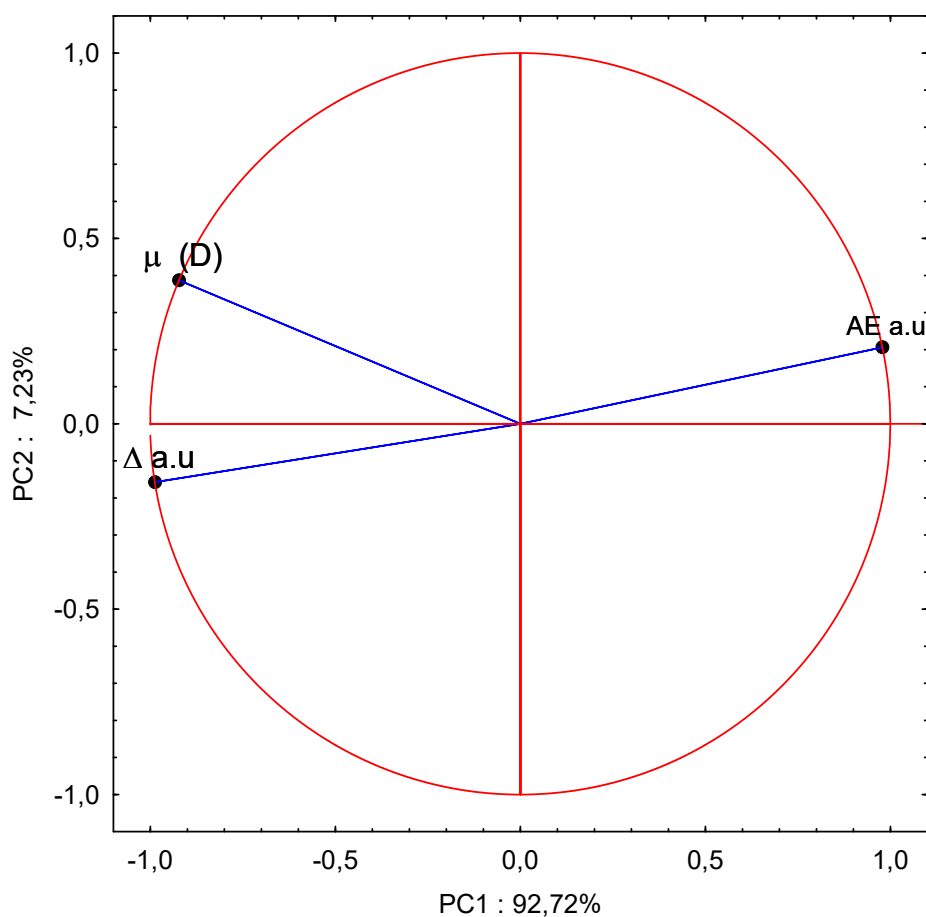


Gráfico 2 - ACP das propriedades eletrônicas dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos.

No Gráfico 3 podemos observar que foram adicionadas no gráfico as substâncias investigada nos batons, que estão representadas por símbolos (letras minúsculas do alfabeto), de acordo com a Tabela 3. Existe o conjunto de combinação das três

propriedades eletrônicas para PC1 e PC2 que são: AE, μ e Δ . A PC1 foi composta por uma variância total de 62,92%, enquanto PC2 foi composta por uma variância de 34,67%. Dessa forma, totalizaram-se para as duas componentes principais uma variância total de 97,59%.

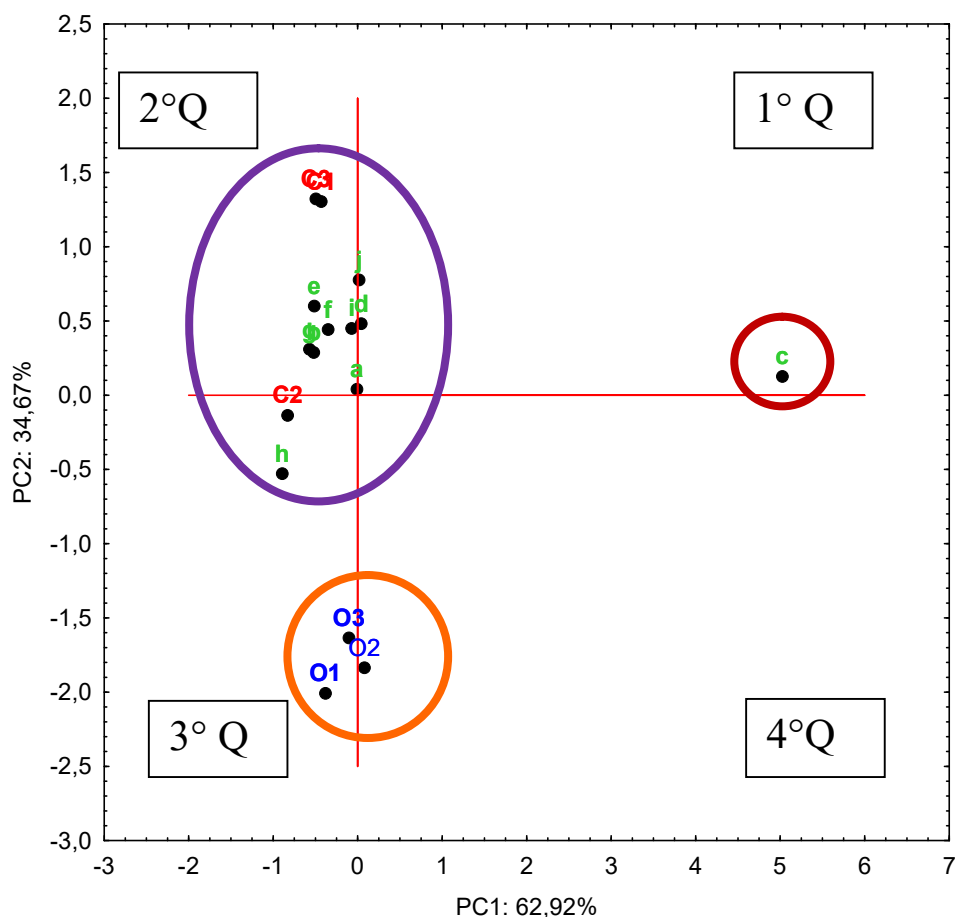


Gráfico 3 - Agrupamento dos ingredientes ativos nos batons com os compostos carcinogênicos e não carcinogênicos.

Nas equações 7 e 8, podemos observar quais propriedades que mais contribuem para a identificação do potencial carcinogênico das substâncias investigadas.

$$PC1 = -0,935AE - 0,227\mu + 0,980\Delta \quad (7)$$

$$PC2 = +0,304AE - 0,971\mu + 0,064\Delta \quad (8)$$

Na PC1 as propriedades eletrônicas que mais contribuíram para a separação dos compostos foram: AE e Δ . Observa-se na PC2 que uma única propriedade que

contribuiu foi o momento de dipolo (μ), para a separação de classe dos componentes. Observando o agrupamento dos compostos carcinogênicos e não carcinogênicos, percebeu-se que grande parte dos compostos se agruparam no quadrante 2, ou seja, o quadrante onde estão presentes as substâncias altamente carcinogênicas com altos valores para afinidade eletrônica e baixos valores para gap de energia. No entanto, apenas a substância BHT (representado pelo símbolo c) ficou no quadrante 1, isolando-se assim das demais substâncias. Dessa forma percebe-se que a substância “c” não é uma das substâncias carcinogênicas, apresentando altos valores de gap de energia, e baixos valores para afinidade eletrônica.

Podemos ver abaixo o Gráfico 4 das propriedades eletrônicas, das substâncias carcinogênicas, não-carcinogênicas e dos ingredientes ativos dos batons. As substâncias destacadas a esquerda da PC1 com valores negativos apresentam valores altos para afinidade eletrônica, e baixos valores para o gap de energia. Já na PC2, para valores negativos, temos o alto valor para o momento de dipolo para os compostos não carcinogênicos (representados pelos símbolos O1, O2 e O3).

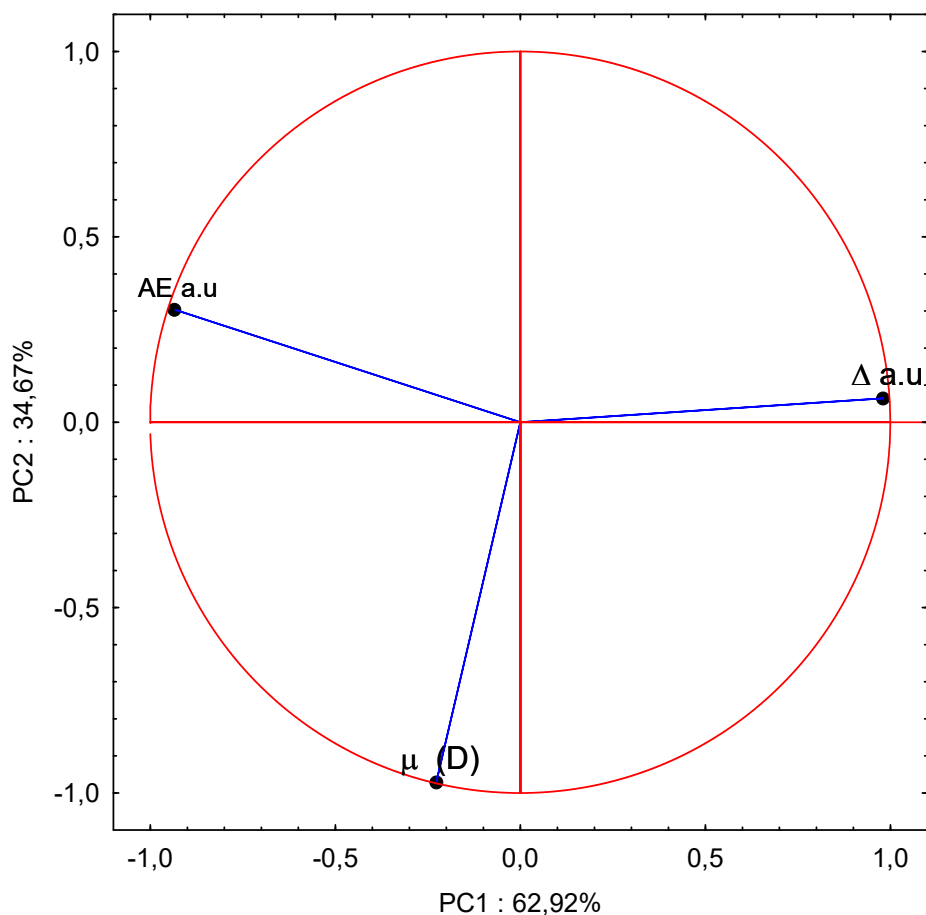


Gráfico 4 - ACP das propriedades eletrônicas dos ingredientes ativos nos batons.

5.2 O estudo QSAR para o LD50 presentes nos batons

Os estudos QSAR são geralmente estudos quantitativos, relacionando as propriedades estruturais e eletrônicas das moléculas com o valor de sua atividade biológica (PEREIRA, 2014). Na Tabela 3 descreve as propriedades utilizadas.

Tabela 3 - Valores calculados para as propriedades estruturais e eletrônicas.

| Amostras | Símbolos | Δ (a.u) | V (cm ³) | P (g/mol) | EI (a.u) | AE (a.u) |
|------------------------|----------|----------------|----------------------|-----------|----------|----------|
| Carbonato de propileno | a | 0,486 | 87,200 | 102,090 | 0,438 | -0,048 |
| Propirilparabeno | b | -0,365 | 158,700 | 180,200 | -0,355 | 0,010 |
| BHT | c | 9,134 | 237,500 | 220,350 | 8,616 | -0,518 |
| Dimeticona | d | 0,844 | 94,688 | 124,320 | 0,379 | -0,020 |
| Dióxido de silício | e | 0,338 | 28,386 | 60,084 | 0,402 | 0,064 |
| Óxido de chumbo | f | 0,357 | 14,193 | 225,215 | 0,385 | 0,028 |
| Óxido de alumínio | g | 0,293 | 67,016 | 101,960 | 0,357 | 0,063 |
| Óxido de ferro | h | 0,149 | 55,558 | 159,690 | 0,239 | 0,090 |
| Estearato de glicerila | i | 0,405 | 366,000 | 344,529 | 0,379 | -0,026 |
| Geraniol | j | 0,376 | 177,900 | 154,249 | -0,342 | -0,034 |

Pelo método QSAR foi calculado o Log do LD50 das propriedades eletrônicas e estruturais através do programa computacional Statistica. Nesse estudo, foi realizado diversas modelos QSAR, envolvendo combinações de propriedades e suas correlações com o Log do LD50. Formulou-se dez equações, dentre estas foram selecionados os três melhores modelos matemáticos, com melhores resultados estatísticos a um nível de significância. Na Equação 9 obteve-se a confiabilidade de $R= 0,925$ de, $R^2= 0,856$, como pode-se ser expresso na equação abaixo:

$$LD50 = 3,05208\Delta + 0,02437V + 0,00966P - 0,0000(VP)^2 + 0,12746 (V+P+\Delta).AE -1,269332$$

(09)

O segundo modelo obteve uma confiabilidade de $R= 0,817$, $R^2= 0,667$ como pode ser observado na equação abaixo:

$$\text{LD50} = 2,954128 \Delta + 0,024008V - 0,0000(\text{VP})^2 + 0,121854 (V+P+\Delta).\text{AE} + 0,116424$$

(10)

No terceiro modelo obteve-se uma confiabilidade de $R = 0,916$, $R^2 = 0,839$ como podemos observar na equação abaixo:

$$\text{LD50} = 3,73722\Delta + 0,022443V + 0,001456(\text{EI}+\text{AE})^2 - 0,0000(\text{VP})^2 + 0,150077 (V+P+\Delta).\text{AE} - 0,459986$$

(11)

De acordo com as propriedades estudadas na tabela 3, foi possível realizar um QSAR para o conjunto de ingredientes ativos nos batons. Os três melhores modelos de equação para determinar o LD50 ficaram influenciados pelas as variáveis: gap de energia, volume molar, peso molar, energia de ionização e afinidade eletrônica. Na Tabela 4 podemos observar uma boa concordância entre os valores calculados (previstos) e os valores experimentais (observados) para o LD50 das três equações. Em algumas substâncias verificou-se uma dispersão muito grande dos valores para o LD50.

Tabela 4 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 dos ingredientes ativos nos batons.

| Amostras | Valor Experimental (Log do LD50) | Valor Calculado (Equação 09) | Valor Calculado (Equação 10) | Valor Calculado (Equação 11) |
|----------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| a | 1,46 | 2,09 | 2,47 | 2,00 |
| b | 3,80 | 3,28 | 2,99 | 3,83 |
| c | 2,95 | 2,91 | 2,87 | 2,93 |
| d | 4,30 | 4,17 | 4,28 | 4,60 |
| e | 1,95 | 1,79 | 2,52 | 2,38 |
| f | 3,24 | 3,20 | 2,33 | 2,48 |
| g | 4,15 | 3,62 | 3,92 | 3,82 |
| h | 4,18 | 4,62 | 4,33 | 4,37 |
| i | 2,30 | 2,31 | 2,34 | 2,32 |
| j | 3,56 | 3,89 | 3,85 | 3,16 |

Podemos observar na Tabela 4 que os valores destacados em vermelho são aqueles que apresentaram melhores concordâncias com os valores experimentais obtidos pelos modelos matemáticos. Para compreender melhor os resultados da Tabela 4, representaram-se os Gráficos 5, 6 e 7.

De acordo com o Gráfico 5 podemos observar que as amostras “a”, “b”, “g”, “h” e “j” não estão tão próximos a reta de regressão, mostrando valores um pouco diferente dos valores experimentais. Já as amostras “c”, “d”, “e”, “f” e “i” estão em concordância com os valores experimentais, onde praticamente todas as amostras mostraram-se próximas a reta de regressão, onde de acordo com a Equação 9 apresenta-se com um melhor modelo estatístico a nível de significância de 95% de confiança.

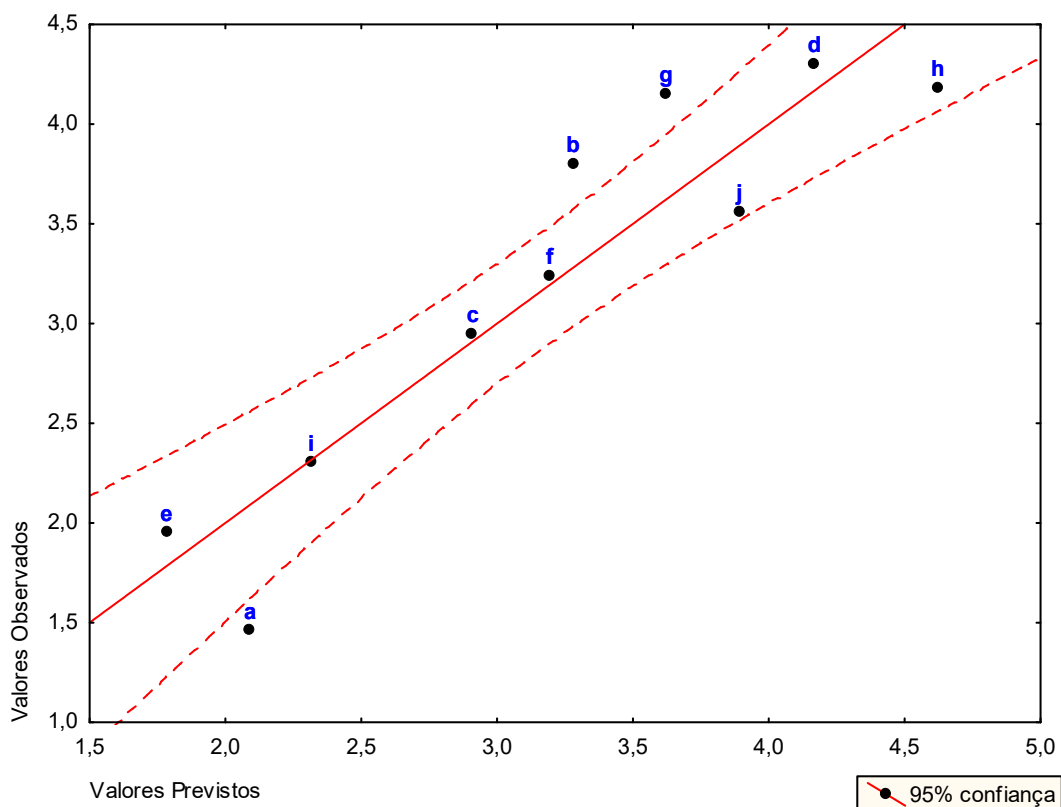


Gráfico 05 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 da Equação 9.

Já no Gráfico 6 percebe-se que apenas as substâncias “c”, “d”, “i” e “h” estão todas próximas a reta de regressão, pois as mesmas apresentaram melhores resultados para os valores de LD50 previsto e observado. Pode-se observar que os ingredientes ativos nos batons “e”, “g” e “j”, estão dentro do espaço da reta de regressão, porém apresentaram valores um pouco diferente dos valores experimentais, com um desvio máximo de um (1). Apenas “a”, “b” e “f” estão fora do espaço da reta de regressão. Comparando a Equação 1 com a Equação 2, percebemos que os valores calculados pela Equação 1 apresentou uma melhor confiabilidade com 92,5% de confiabilidade, enquanto a Equação 2, 81,7%.

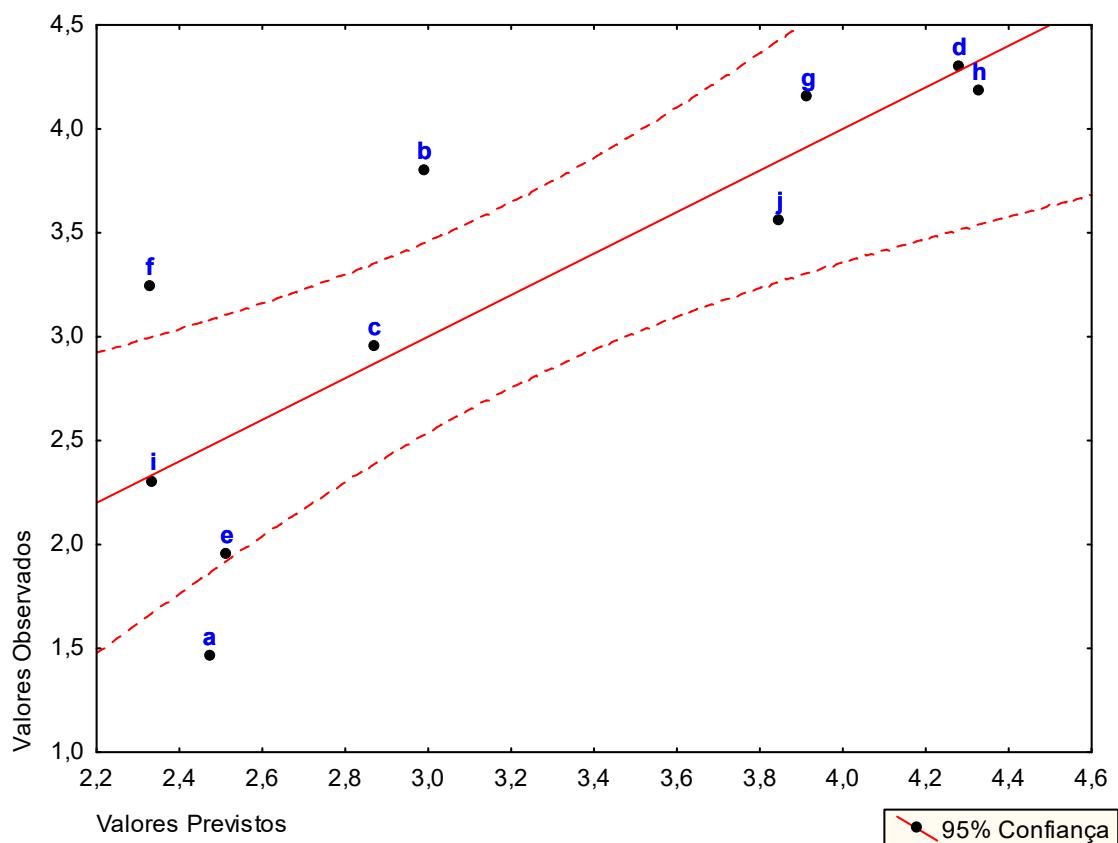


Gráfico 6 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 da Equação 10.

Na Equação 11 podemos observar que os ingredientes estudados “b”, “c” e “i” estão praticamente todos próximos a reta de regressão, sendo as substâncias que apresentaram melhor valores em concordância dos valores experimentais. Já as substâncias “a”, “d”, “e”, “g” e “h” estão dentro do espaço da reta de regressão e apenas as substâncias “f” e “j” estão fora do espaço da reta de regressão. Como conclusões verificaram que as substâncias que estão mais próximas da reta de regressão foram as que apresentaram melhores resultados para os valores previstos e os valores observados. E as substâncias que estão fora do espaço da reta de regressão apresentaram dispersão.

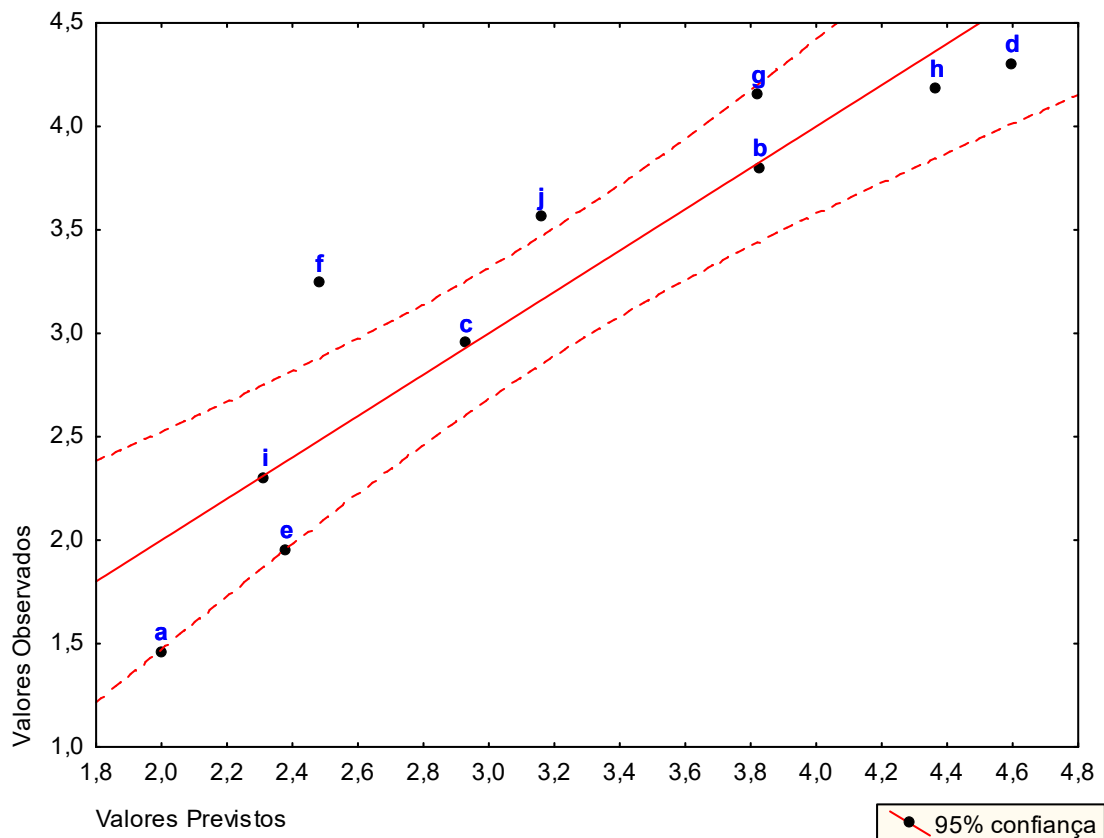


Gráfico 7 - Valores calculados e Valores experimentais para o LD50 da Equação 11.

Diante dos Gráficos 5, 6 e 7 podemos perceber que o gráfico que apresentou maior confiabilidade dentre os três modelos de equação, foi o Gráfico 5, onde apresentou 92,5% de confiabilidade, sendo o modelo mais próximo de 100% de confiabilidade, mostrando assim uma melhor previsão dos resultados para LD50 dos ingredientes ativos presentes nos batons. Isso não significa que os outros dois modelos de equações são ruins, eles são bons modelos também para previsão toxicológica dos ingredientes, porém, dentre os três modelos, o que melhor apresentou resultados satisfatórios a um nível de significância estatística de 95% de confiança foi o modelo da Equação 9.

6. CONCLUSÕES

Portanto, com base na análise multivariada das propriedades eletrônicas, os compostos carcinogênicos e não carcinogênicos se separaram apropriadamente no gráfico da ACP. Já os compostos ativos nos batons apresentaram o mesmo comportamento das substâncias carcinogênicas, agrupando-se as mesmas, onde apenas o ingrediente BHT não se agrupou a nenhum dos dois grupos, permanecendo-se assim isolado dos demais compostos, o que o não classifica como um ingrediente carcinogênico presente nos batons. Grande parte dos compostos investigados apresentou-se um valor alto para a afinidade eletrônica, o que significa que quanto maior for a sua afinidade eletrônica mais carcinogênica é a substância, permitindo assim a facilidade na recepção de elétrons transferidos das moléculas de DNA presentes na pele.

Através das análises estatísticas utilizadas pelo método QSAR foi permitido comparar o LD50 dos ingredientes ativos nos batons, com os valores experimentais encontrados na literatura. Com facilidade de investigar a toxicidade dos ingredientes presentes nos batons, a química quântica computacional permite estudar de forma rápida e com baixo custo, fazendo a previsão da toxicidade dos compostos calculados por meio de programas computacionais. Diante dos resultados obtidos mostraram que a equação que apresentou resultados mais satisfatórios nessa investigação foi à Equação 9, com confiabilidade de 92,5% de confiança e com boa concordância para os ingredientes BHT, dimeticona, dióxido de silício, óxido de chumbo e estearato de glicerila que apresentaram valores calculados próximos aos valores encontrados na literatura para o LD50. De acordo com os dados encontrados na pesquisa investigativa sobre a carcinogenicidade dos ingredientes quanto à toxicidade, os resultados indicam que o uso de alguns produtos como carbonato de propileno, propilparabeno, dimeticona, dióxido de silício, óxido de chumbo, óxido de alumínio, entre outros, em grandes quantidades podem apresentar riscos a saúde humana.

REFERENCIAS

AMÂNCIO, A. C. G. **Efeitos do Ultra-Som Terapêutico na Integração de Enxertos de Pele Total em Coelho**. Interunidas Bioengenharia. Ribeirão Preto, 2003.

ATZ, V. L. **Desenvolvimento de métodos para determinação de elementos traço em sombra para área dos olhos e batom**. 2008. 60f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

BAROSA, J.; FERREIRA, A.; FONSECA, B.; SOUZA, I. **Teste de toxicidade de cobre para Artemia salina – Poluição e ecotoxicologia marinha**, Nov. 2003.

BOGLIOLO, L. **Patologia Geral**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 1998.

BRASIL. Ministério da Nico Saúde. ANVISA. Resolução RDC n°44. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre “**Lista de substâncias, corantes permitidos para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes**” e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 9 ago. 2012. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Resolução RDC n° 48, de 16 de março de 2006. **Aprova o Regulamento Técnico sobre Lista de Substâncias que não podem ser utilizadas em Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes**. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 mar. 2006. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>

BRITO, A. S. **Manual de ensaios toxicológicos in vivo**. Campinas, São Paulo, SP: UNICAMP, 1994. 112p.

CABALEIRO, N.; CALLER, I.; BENDICHO, C.; LAVILLA, I. **Na overviewofsamplepreparation for the determinationof parabéns in cosmetics**. Trends in analytical chemistry v.57, p.34-46, 2014.

CASARETT, Louis J.; DOULL, John. **Fundamentos em Toxicologia**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

COSTA, C. R.; OLIVI, P.; BOTTA, C. M. R.; ESPINDOLA, E. L. G. **A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação**. Quím. Nova, v.31, n.7, São Paulo. 2008.

COSTA, J. D. **Proposta Farmalógica Para o Tratamento da Obesidade**. Fundação Para o Desenvolvimento das Ciências Biológicas, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, 2002.

CHAN, P.K.; HAYES, A.W. **Principles and Methods of Acute Toxicity and Eye Irritancy, Principles and Methods of Toxicology**, Raven Press, Ltd, New York (1989).

DAREZZO, A. **A Química da Beleza - Batons**. Outubro, 2018. Disponível em:<www.quimicadabeleza.com/batons/>.

DIAS, A. C. E.; RAU C. PUC-GOIÁS, **Contaminantes em batom: riscos e aspectos regulatórios**, 2013. Disponível em:<<http://www.cpgls.pucgoias.edu.br/8mostra/Artigos/SAUDE%20E%20BIOLOGICAS/CONTAMINANTES%20EM%20BATOM%20RISCOS%20E%20ASPECTOS%20REGULAT%C3%93RIOS%20Ana%20Carolina%20Emidio.pdf>>

ELIZABETH, C. M.; JAMES, A. M.; **Cancer Cytopathol**. 1981, 47, 1055.

FONSECA, A.; SOUZA E.M. **Dermatologia Clínica**. 1ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1984.

GONDAL, M. A. et al. **Spectroscopic detection of healthhazardous contaminants in lipstickusing Laser Induced Breakdown Spectroscopy**. Journal Of Hazardous Materials, n. 175, p.726-732, 2010. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926220>>.

GLOBO, O. **Quinze marcas de batom passam em teste sobre concentração de chumbo feita pelo Inmetro.** Dezembro de 2017. Disponível em: <<https://oglobo.globo.com/economia/defesa-do-consumidor/quinze-marcas-de-batom-passam-em-teste-sobre-concentracao-de-chumbo-feita-pelo-inmetro-22232493>>.

GREITHER, A. **Dermatologia e Venereologia: Propedêutica e Sistemática.** (Revisor técnico da Ed Brasileira Luiz Paschoal; Tradução José Franco e Joana Iracema) São Paulo Editora Pedagógica e Universitária Ltda, Editora Springer Ltda, São Paulo, 1980.

HERNBERG, S. Lead poisoning in a historical perspective. *American journal of industrial medicine*, v. 38, 244–54, 2000.

HOPPE, A. C.; PAIS, M. C. N. **Avaliação da toxicidade de parabenos em cosméticos.** *Revinter*, v.10, n.03, p.49-70, São Paulo-SP, out. 2017.

HUANG, Y.; REN, L.; QIN, Y. **Observation of cicatricial fibro blasts in culture and its biological properties.** *ZhongguoXiu Fu Chong JianWaiKeZaZhi*, 12(6): 332-5, 1998.

JUNQUEIRA, L.C.U. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica.** 11^a Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p.524.

KLAASSEN, C. D.; WATKINS III, J. B. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull.** 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 460 p.

KLAASSEN, C. D. **Metais Pesados e seus Antagonistas.** In: GILMAN, A. Goodman et al. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.1061- 1065.

LIAO, X. Y.; CHEM, T. B.; XIE, H.; LIU, Y. R. (2005). **Soil As contamination and its risk assessment in areas near the industrial districts of Chenzhou City, Southern China.** *Environ Int*, 31(6), 791- 798.

MACEDO, A. P.; DANTAS, E. M.; SILVA, T. R.; FARIA, L. **Batom - Estudo dos Pigmentos Utilizados**. Simpósio de Ciências Farmacêuticas - Centro Universitário São Camilo, São Paulo – SP. 2014.

MEDEIROS, M. A. **Batom, do que é feito?.** *Diversidades da Química*. 2015. Disponível em: <<https://quiprocura.net/w/2015/07/27/batom-do-que-e-feito/>>.

MONTANARI, T. Auladehisto- Capítulo 11- **Sistema Tegumentar**, p. 169-175. Porto Alegre, 2016. Disponível em: <professor.ufrgs.br/tatianamontanari/files/livroauladehisto.pdf>.

MOREIRA F. R.; MOREIRA J. C. **Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde**. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;15(2):119–29.

PAIVA, L. **Curiosidades históricas sobre a beleza**. Agosto, 2009. Disponível em: <<https://laispaiva.blogspot.com/2009/08/>>.

PEREIRA, E. B. **Estudo da relação quantitativa estrutura-atividade de compostos β -carbolicínicos, substituídos nas posições 1 e 3, utilizados no tratamento de câncer de pulmão e melanoma cutâneo**. Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. São Carlos-SP. 2014.

RIBEIRO, D. C. C. **Produção e Análise Sensorial de Batom**. Fundação Educacional do Município de Assis - FEMA – Assis, 2010.

ROSSIT, A.; FROES, N. C. **Suscetibilidade genética, biometabolismo e câncer**. *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia*. n 10. p. 26-31. ago 2001.

SAMPAIO, A. P.; CASTRO, R. M.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia Básica**. 2ª edição. Ed. Artes Médicas. São Paulo, 1981.

SANTOS, F. C. A. **Análise dos efeitos do tecido adiposo sobre o espectro de frequência de sinais eletromiográficos captados a partir de concentrações**

isoméricas do músculo vasto lateral. Universidade Estadual de Oeste do Paraná. Cascavel-PR, 2005.

SILVA, J. O. Análise de chumbo em diferentes cores e marcas de batons comercializados no Brasil. Luiz, MG: FASF. 2017.

SILVA, RC. Avaliação do potencial carcinogênico do carbendazim e seus metabólitos. Recife, PE. 2014.

SONI, M. G.; BURDOCK, G. A.; TAYLON, SL.; GREENBERG, N.A. Safety assessment of propylparaben: a review of the published literature. Food Chemistry Toxicology, v.39, p.513-532, 2005.

SPADOTO, M. Avaliação dos efeitos dos parabenos sobre organismo aquáticos e comparação de sensibilidade de espécie. Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

VANZ, A.; MIRLEAN, N.; BAISCH, P. Avaliação de poluição do ar por chumbo particulado: Uma abordagem geoquímica. Química Nova. v.26, n.1, p.25-29. 2003.

VOLPE, M.G. et al. Determination and assessments of selected heavy metals in eyeshadow cosmetics from China, Italy, and USA. Micro chemical Journal, n. 101, p.6569, 2012. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026265X11002086>>.