



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**METAIS PESADOS EM PRODUTOS COSMÉTICOS E DE
MAQUILHAGEM**

Trabalho submetido por
Sara Cristina Gamboa Marques Durand Pires
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**METAIS PESADOS EM PRODUTOS COSMÉTICOS E DE
MAQUILHAGEM**

Trabalho submetido por
Sara Cristina Gamboa Marques Durand Pires
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Edite da Silva Oliveira Torres

Novembro de 2019

Agradecimentos

À **Prof. Doutora Edite Torres**, um enorme agradecimento por toda a ajuda, disponibilidade e acompanhamento que deu ao longo desta dissertação.

À minha **família**, porque sem eles isto não teria sido possível. Aos meus **pais**, que sempre me apoiaram em tudo e nunca desistiram de mim. Ao meu **irmão** que estava lá sempre que precisei. Ao meu querido **Vasco** por toda a paciência, incentivo, encorajamento, motivação e carinho.

À minha colega e grande amiga **Rita Rodrigues**, que sem ela isto teria sido muito mais difícil, muito obrigada pelos conselhos e amizade que levo para a vida.

Resumo

Os metais pesados podem ser naturalmente encontrados nos produtos cosméticos e na maquilhagem, pois como estão na natureza, vão estar inevitavelmente nas matérias primas. Estes, também podem surgir nos cosméticos devido ao processo de fabrico dos mesmos, mesmo seguindo as *Good Manufacturing Practices* (GMP).

O uso continuado de produtos cosméticos contaminados com metais pesados, pode causar um aumento do nível de vestígios de metais tóxicos no corpo. Pretende-se com esta monografia, verificar se existem estudos que comprovem a presença de alguns metais pesados em produtos cosméticos e maquilhagem. Serão apresentados estudos efetuados em produtos cosméticos, para detetar os níveis de concentração de mercúrio, chumbo e arsénio. Os valores detetados são variáveis, desde níveis de concentração muito abaixo dos limites máximos internacionais, a níveis que ultrapassavam largamente os limites, tornado os produtos cosméticos tóxicos para o organismo. Os efeitos na saúde que estes metais podem provocar serão abordados neste trabalho, como também os seus perfis toxicológicos, os biomarcadores de pesquisa e a respetiva regulamentação.

Os metais pesados estudados nesta monografia são considerados proibidos como ingredientes em cosméticos e apenas permitidos nestes, como impurezas. A sua elevada toxicidade coloca-os no topo do *ranking* da *ATSDR Substance Priority List*.

Palavras-chave: Metais pesados, Cosméticos, Mercúrio, Chumbo, Arsénio

Abstract

Heavy metals can naturally be found in cosmetics and make-up, since they are in nature, they will inevitably be in raw materials. These can also arise in cosmetics due to their manufacturing process, even following Good Manufacturing Practices (GMP).

Continued use of cosmetics contaminated with heavy metals may cause an increase in the level of traces of toxic metals in the body. It is intended with this monograph, to verify if there are studies that prove the presence of some heavy metals in cosmetics and make-up. Studies on cosmetic products will be presented to detect mercury, lead and arsenic concentration levels. The values detected vary, from concentration levels well below international limits, to levels that far exceeded the limits, making cosmetic products toxic to the body. The health effects that these metals can cause will be addressed in this work, as well as their toxicological profiles, research biomarkers and their regulation.

The heavy metals studied in this monograph are considered prohibited as ingredients in cosmetics and only allowed in them as impurities. Their high toxicity places them at the top of the ATSDR Substance Priority List ranking.

Key words: Heavy metals, Cosmetics, Mercury, Lead, Arsenic

Índice Geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	10
1 Introdução	11
2 Metais Pesados	17
2.1 Mercúrio.....	17
2.1.1 Propriedades Químicas e Físicas	17
2.1.2 Mecanismo de Toxicidade.....	18
2.1.3 Toxicocinética	19
2.1.4 Níveis de Mercúrio em Cosméticos.....	22
2.1.5 Efeitos no Organismo	24
2.2 Chumbo.....	26
2.2.1 Propriedades Químicas e Físicas	27
2.2.2 Mecanismo de Toxicidade.....	27
2.2.3 Toxicocinética	29
2.2.4 Níveis de Chumbo em Cosméticos.....	31
2.2.5 Efeitos no Organismo	33
2.3 Arsénio	35
2.3.1 Propriedade Químicas e Físicas.....	36
2.3.2 Mecanismo de Toxicidade.....	37
2.3.3 Toxicocinética	38
2.3.4 Níveis de Arsénio em Cosméticos.....	39
2.3.5 Efeitos no Organismo	41
3 Biomarcadores	46
3.1 Mercúrio.....	46
3.2 Chumbo.....	48
3.3 Arsénio	50
4 Regulamentação.....	53
5 Conclusão	59
6 Bibliografia.....	61

Índice de Figuras

Figura 1: Produtos cosméticos como uma das fontes de exposição a metais. Adaptado de (Borowska & Brzóska, 2015).	11
Figura 2: relativa a amostras utilizadas para detetar biomarcadores de exposição de mercúrio, com valores médios de níveis de concentração de mercúrio comumente encontrado em pessoas saudáveis nos EUA.	48
Figura 3: Relativa às amostras biológicas utilizadas para pesquisa de biomarcadores do chumbo.	50
Figura 4: Relativa às amostras biológicas utilizadas para pesquisa de biomarcadores do arsénio, características e valores detetados em pessoas não expostas ao arsénio.....	52

Índice de Tabelas

Tabela 1: Descrição da utilização de alguns metais pesados e produtos cosméticos em que são comumente encontrados.	13
Tabela 2: Principais sistemas afetados e efeitos sistémicos descritos de cada metal abordado nesta monografia.....	14
Tabela 3: Resumo da absorção, distribuição, acumulação, excreção e motivo de toxicidade do mercúrio.	21
Tabela 4: Resumo dos estudos encontrados relativos aos níveis de mercúrio detetado em produtos cosméticos	23
Tabela 5: Resumo dos estudos encontrados relativos aos níveis de chumbo detetado em produtos cosméticos	33
Tabela 6: Resumo dos estudos encontrados relativos aos níveis de arsénio detetado em produtos cosméticos.	41
Tabela 7: Compacto de estudos efetuados para mercúrio, chumbo e arsénio	44
Tabela 8: Corantes permitidos pela lei em vigor na UE, descritos de acordo com as cores correspondentes.....	56
Tabela 9: resumo dos metais e composto metálicos permitidos em cosméticos, compostos metálicos permitidos, mas sujeitos a restrições, corantes permitidos em cosméticos e filtros UV que constam no Regulamento nº1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009.	57

Lista de Abreviaturas

HTA	Hipertensão Arterial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DPV	Doença Vascular Cardíaca
UE	União Europeia
GMP	<i>Good Manufacturing Practices</i>
PE	Pré-Eclâmpsia
WHO	<i>World Health Organization</i>
NK	<i>Natural Killers</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen species</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
GSH	Glutathiona Reduzida
GSSH	Glutathiona Oxidada
ALA-D	Ácido δ -aminolevulínico
ECA	Enzima de Conversão da Angiotensina
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i>
MMA	<i>Monomethylarsonic Acid</i>
DMA	<i>Dimethylarsinic Acid</i>
TMA	<i>Trimethylarsine Acid</i>
ATN	<i>Acute Tubular Necrosis</i>
CBLI	<i>Cumulative Blood Lead Index</i>
FDA	<i>Federal Food Administration</i>

1 Introdução

Desde a antiguidade os produtos cosméticos, têm feito parte do nosso dia a dia, principalmente entre as pessoas do sexo feminino (Aldayel, Hefne, Alharbi, & Al-Ajyan, 2018). A sua ampla utilização, leva ao questionamento do seu risco para a saúde, pois podem conter impurezas consideradas nocivas em termos toxicológicos, nomeadamente metais pesados. Estes compostos podem ser adicionados aos produtos cosméticos com uma determinada finalidade ou serem encontrados como impurezas (Al-Saleh & Al-Enazi, 2011). Os metais pesados podem ser naturalmente encontrados nos produtos cosméticos e na maquiagem, pois como são tão abundantes na natureza vão estar inevitavelmente nas matérias primas (Al-Saleh & Al-Enazi, 2011). Estes, também podem surgir nos cosméticos, devido ao processo de fabrico dos mesmos, mesmo seguindo as *Good Manufacturing Practices* (GMP) (Borowska & Brzóska, 2015).

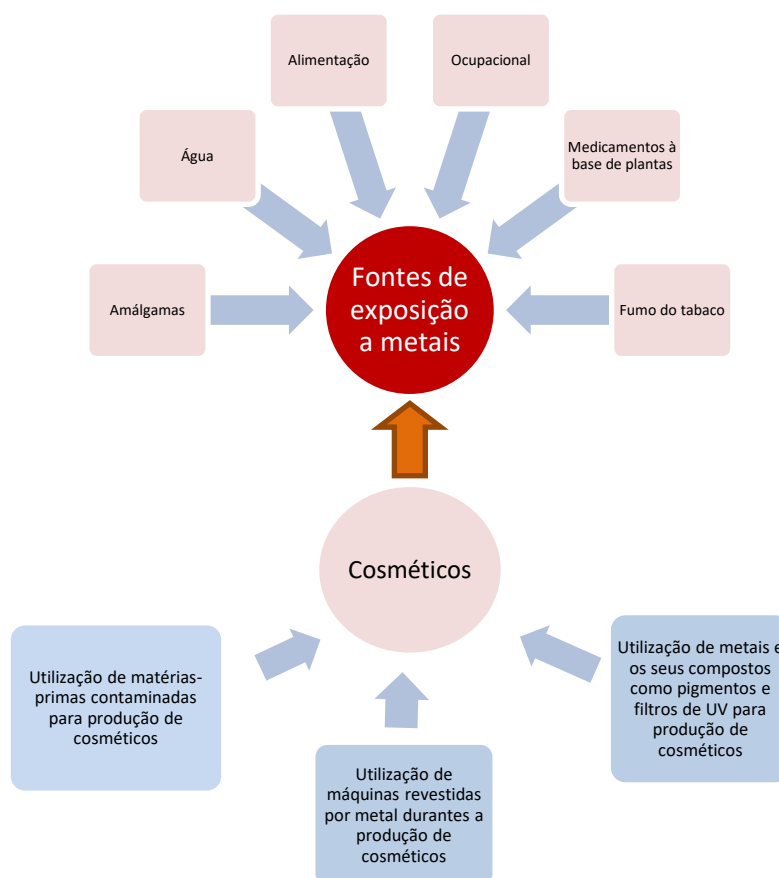


Figura 1: Produtos cosméticos como uma das fontes de exposição a metais. Adaptado de (Borowska & Brzóska, 2015).

Os metais considerados pesados, são elementos metálicos que provocam efeitos nocivos no ambiente e na saúde pública, tendo sido considerados os responsáveis pelo aparecimento de algumas doenças, nomeadamente as doenças neurodegenerativas (Lim et al., 2018). Alguns metais, são essenciais para as funções fisiológicas e bioquímicas a baixos níveis de concentração, no entanto, quando estas aumentam podem tornam-se tóxicos para os seres vivos (Jaishankar, Tseten, Anbalagan, Mathew, & Beeregowda, 2014).

Para além da densidade do metal, a toxicidade deste também é tida em consideração, fazendo com que alguns metaloides sejam considerados metais pesados, como é o caso do arsénio (P. B. Tchounwou, Yedjou, Patlolla, & Sutton, 2013).

Muitos estudos têm sido efetuados, com o intuito de analisar estes produtos cosméticos, nomeadamente as suas impurezas e compostos tóxicos, desde maquiagem (batons, delineadores, cremes despigmentantes, bases) a produtos de higiene (sabonete líquido, shampoo, gel de banho, pasta de dentes) (Ayoub Abdullah Alqadami et al., 2017; Lim et al., 2018; Zakaria & Ho, 2015).

Apesar de todos nós utilizarmos cosméticos, a maioria dos utilizadores são as mulheres (Aldayel et al., 2018), embora o número de homens a utilizá-los tenha vindo a aumentar (Saidalavi, A., B., K., & Adake, 2017).

De acordo com a Diretiva de Cosméticos da União Europeia um produto cosmético é “qualquer substância ou preparação destinada a ser colocada em contato com as várias partes externas do corpo humano (epiderme, sistema capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas, membranas da cavidade oral com vista exclusiva à limpeza, perfumando-as, alterando a aparência ou corrigindo os odores corporais ou protegendo-os ou mantendo em bom estado” (União Europeia, 2009).

Metais como o chumbo, cádmio, crómio, arsénio, mercúrio e alumínio, são frequentemente utilizados pela indústria dos cosméticos para melhorar a estrutura, cor, densidade, firmeza e estabilidade a estes produtos, e, dependendo da concentração e do tempo de exposição, os metais podem ser absorvidos pelo organismo com efeitos cumulativos sistémicos (Ruiz et al., 2019). Há por exemplo, situações em que o chumbo, o cádmio e o crómio são utilizados como conservantes e espessantes, o que se pode tornar preocupante pela possível bioacumulação no organismo (Yu et al., 2018).

De acordo com alguns autores como Bocca, Pino, Alimonti, & Forte, 2014, os cosméticos que foram mais estudados ultimamente, relativamente aos metais pesados foram os batons para a deteção de chumbo, os cremes para detetar mercúrio, as sombras e outros produtos para os olhos para detetar o cobalto (Bocca, Pino, Alimonti, & Forte, 2014). Já o crómio e o níquel, têm sido pesquisados em produtos para o cabelo, sabonetes e pó facial. Outros produtos em estudo para deteção de metais como o chumbo foram também as tintas *Henna* e contorno de olhos *Kohl*, muito utilizadas pelas mulheres asiáticas.

Tabela 1: Descrição da utilização de alguns metais pesados e produtos cosméticos em que são comumente encontrados.

Metal	Produtos cosméticos	Utilização do metal no produto
Chumbo	Batons, sombras, blush, desmaquilhante, tintas <i>Henna</i> , contorno nos olhos <i>Kohl</i> , pinturas faciais para crianças	Pigmentação; Conservante; Corante
Mercúrio	Cremes despigmentantes, anti-envelhecimento e anti-acne	Inibição da produção de melanina; Corante
Arsénio	Batons, rímel, sombras, lápis de sobrancelha, vernizes	Corante

Nestes produtos, foi possível encontrar frequentemente mais do que um metal pesado em cada um destes, o que se torna preocupante devido à possibilidade de desenvolvimento de sinergias e/ou interações entre eles (Bocca et al., 2014).

Os estudos efetuados estão sobretudo direcionados para as funções que os metais desempenham em cada produto cosmético. No caso das sombras dos olhos ou dos batons a sua utilização está relacionada com as suas propriedades em termos de pigmentos. No entanto, nos cremes, a sua utilização é devida, às suas propriedades de despigmentação, muito procurada sobretudo nos países africanos e asiáticos.

A exposição tópica em si, não causa geralmente efeitos nocivos a nível da saúde, pois raramente atravessa a epiderme, não causando posteriormente efeitos sistémicos. No entanto, os possíveis efeitos tóxicos cumulativos dos metais exigem, que seja necessário haver limites estabelecidos para controlo de qualidade e segurança (Aldayel et al., 2018).

Dependendo do tipo de cosmético, o metal pesado contido neste, pode causar toxicidade não apenas através da exposição por via tópica, mas também, através da exposição inalatória se o cosmético estiver na forma de *spray*. Se o local de aplicação do produto for perto do tecido conjuntivo, pode alojar-se no olho causando exposição ocular. Existe igualmente a hipótese de ingestão no caso dos produtos labiais (Loretz et al., 2006).

Foi identificado um aumento dos níveis de concentração de metais pesados no sangue, em indivíduos expostos a estes metais tóxicos, devido à aplicação de produtos cosméticos. Os elevados níveis de elementos com toxicidade na corrente sanguínea podem levar a uma acumulação em muitas partes do corpo humano e podem resultar num comprometimento de órgãos vitais, como por exemplo os rins (Zakaria & Ho, 2015).

Na exposição tópica, é necessário contabilizar não só a exposição momentânea ao cosmético, mas também a exposição contínua e cumulativa que pode ter desse modo, efeitos sistémicos no organismo (Nohynek, Antignac, Re, & Toutain, 2010).

Alguns produtos têm um tempo de atuação relativamente curto, no entanto, outros permanecerão na pele o dia todo, sendo preocupante o facto de serem utilizados durante quase toda a vida pelos consumidores.

Na tabela seguinte identificam-se, de acordo com os metais abordados nesta monografia (mercúrio, chumbo e arsénio), os principais sistemas afetados por cada metal e os respetivos efeitos sistémicos descritos na literatura (ATSDR, 1999, 2007, 2019).

Tabela 2: Principais sistemas afetados e efeitos sistémicos descritos de cada metal abordado nesta monografia.

Metais	Sistemas afetados	Efeitos sistémicos descritos
Mercúrio	Cardiovascular,	Taquicardia, HTA
	Gastrointestinal	Estomatite, vômitos, úlceras intestinais
	Renal	Insuficiência renal, síndrome nefrótica com edema severo
	Neurológico	Tremores, ansiedade, paranoia

Chumbo	Neurológico,	Degeneração progressiva do cérebro, irritabilidade, cefaleia, perda de memória, alucinações;
	Neuro desenvolvimento	Défice de atenção, hiperatividade, irritabilidade, atraso no crescimento, inteligência diminuída, perda de audição e memória a curto prazo
	Hematopoiético	Inibição da síntese de hemoglobina, diminuição do ciclo de vida dos eritrócitos, anemia
	Renal	Nefropatia, síndrome de Fanconi (caracterizado por aparecimento de glucose, fosfatos e aminoácidos na urina)
	Cardiovascular	HTA, doença cardíaca coronária isquêmica, AVC, DVP
	Reprodutor	No homem: diminuição da libido, infertilidade, função da próstata comprometida, defeitos cromossômicos, alteração da testosterona sérica; Na mulher: aborto, parto precoce, PE, ruptura prematura da membrana.
Arsénio	Neurológico	Delírios, convulsões, encefalopatia, coma, síndrome de Wernick e psicose de Korsakoff, parestesia nas mãos e pés, morte neonatal;
	Cardiovascular	Bloqueio cardíaco, prolongamento do intervalo QT, alteração da onda T, taquicardia ventricular, fibrilação ventricular, miocardite, pericardite, vasodilatação com danos no endotélio, <i>Blackfoot disease</i> , acrocianose, síndrome de Raynaud
	Gastrointestinal	Desidratação, sede intensa, formação de vesículas na boca e descamação, sabor metálico na boca, disfagia, náusea, vômito, gastroenterite hemorrágica
	Hematopoiético	Pancitopenia, eosinofilia, anemia, depressão da medula óssea
	Renal	Oligúria, proteinúria, hematúria, necrose tubular, insuficiência renal;
	Dermatológico	Eritema, hiperpigmentação, hiperqueratoses, descamação, dermatite esfoliativa

Os metais abordados nesta monografia, são os metais considerados proibidos como ingredientes em cosméticos e apenas permitidos nestes, como impurezas (mercúrio, chumbo e o arsénio). Serão abordados os seus perfis toxicológicos, estudos efetuados, efeitos na saúde, os biomarcadores de pesquisa e a sua regulamentação.

2 Metais Pesados

2.1 Mercúrio

No *ranking* da ATRDS *Substance Priority List* o mercúrio encontra-se em terceiro lugar na lista dos compostos metálicos considerados mais tóxicos (Rosa, Johnson, & Fay, 1996) e existe sobretudo em 3 formas: elementos metálicos, sais inorgânicos e compostos orgânicos. Cada um destes tipos tem toxicidade e biodisponibilidade diferentes para o ser humano.

Nos produtos cosméticos geralmente o mercúrio encontrado está na forma inorgânica. É utilizado para despigmentar a pele com sabonetes e cremes. Já o orgânico, é utilizado como conservante para produtos de limpeza de olhos.

2.1.1 Propriedades Químicas e Físicas

O mercúrio metálico é branco prateado brilhante, líquido e inodoro. Este é altamente tóxico e tem um elevado poder bioacumulativo.

A agência FDA proíbe o mercúrio em produtos cosméticos, no entanto considerou algumas exceções, pois permite quantidades inferiores a 1 ppm como impureza, permitindo também a sua ação como conservante em produtos cosméticos na área dos olhos para níveis de concentrações até 65 ppm (FDA, 2011).

Verifica-se que o mercúrio se pode combinar com outros elementos, como cloro, enxofre ou oxigénio, para formar compostos ou "sais" inorgânicos de mercúrio que geralmente são pós ou cristais brancos. Este composto também se combina com compostos de carbono para produzir compostos orgânicos de mercúrio. Entre eles o mais comum é o metilmercúrio, o qual é produzido principalmente por organismos microscópicos na água e no solo. Assim, quanto mais mercúrio estiver presente no ambiente, maior serão as quantidades de metilmercúrio que esses pequenos organismos produzirão.

O mercúrio metálico (é um líquido denso que se vaporiza facilmente à temperatura ambiente) não é facilmente absorvido pela pele. Quanto mais alta a temperatura, maior quantidade de vapores serão libertados. Estes são incolores e inodoros, embora possam ser vistos com a ajuda de uma luz ultravioleta. Por vezes, os sais de mercúrio são usados em cremes para clarear a pele e como cremes e pomadas antissépticas (ATSDR, 1999).

A semi-vida do mercúrio elementar e inorgânico é de aproximadamente 1 a 2 meses (WHO, 2003).

2.1.2 Mecanismo de Toxicidade

O metilmercúrio é um composto neurotóxico responsável pela destruição dos microtúbulos do citoesqueleto neuronal, das mitocôndrias e é responsável também pela acumulação neurotóxica do aspartato e do glutamato, assim como pela peroxidação lipídica.

O sistema nervoso central (SNC), mais especificamente o cérebro, é o principal alvo do mercúrio, pois é afetado por todas as formas de mercúrio. Este metal também afeta o sistema nervoso periférico, rins, músculos e o desenvolvimento fetal. Pode causar uma perturbação no potencial membranar e suspender a homeostase intracelular do cálcio. O mercúrio atua fundamentalmente na destruição da estrutura terciária e quaternária das proteínas alterando as suas funções através da ligação aos grupos seleno-hidril e sulfidril. Para além disso, intervém no processo de transcrição e de tradução, resultando no desaparecimento de ribossomas, na erradicação do retículo endoplasmático assim como na da atividade das células NK (*natural killers*). A integridade celular também é afetada, provocando a formação de radicais livres (Bernhoft, 2011).

2.1.3 Toxicocinética

Para além da quantidade de mercúrio existente no produto cosmético, o nível de hidratação da pele, o estado da pele (sem feridas, queimaduras ou cortes) e a respetiva solubilidade do veículo do cosmético também influenciam a absorção tópica (Chan, 2011).

Absorção

A exposição por via tópica representa um risco bastante inferior comparativamente à exposição por inalação, apesar de a tópica ser a mais importante via de absorção de cosméticos. Na pele, o que irá ditar a taxa de penetração é a camada mais exterior, o estrato córneo (Chan, 2011).

No estudo realizado por Hursh e colaboradores, verifica-se que após a exposição a este metal, cerca de metade do mercúrio absorvido é removido pela descamação da epiderme. O restante é absorvido lentamente e disseminado para a circulação sistémica. Relativamente ao mercúrio líquido metálico, este consegue ser absorvido caso a superfície da pele esteja ferida (Hursh, Clarkson, Miles, & Goldsmith, 1989).

Resultados duma experiência com a pele do antebraço de homens voluntários puderam concluir que a taxa de absorção está diretamente relacionada com a concentração de mercúrio a que a pele é exposta e é inversamente proporcional ao tempo de exposição (Baranowska-dutkiewicz, 1982).

Estudos clínicos identificaram intoxicações de mercúrio pela aplicação tópica de cremes que continham sais de mercúrio inorgânicos em África, Europa, EUA, México, Austrália e Hong Kong (Chan, 2011).

Se os produtos cosméticos forem de aplicação próxima da boca, para além da absorção cutânea também pode ocorrer a ingestão do produto.

Distribuição

Após a absorção, o mercúrio inorgânico é distribuído por todo o organismo. Apesar disso, devido à fraca solubilidade lipídica, apenas uma pequena percentagem de mercúrio inorgânico consegue atravessar a barreira hematoencefálica. Um caso de estudo relativamente a uma senhora que foi exposta a cerca de 1500 mg de dimetilmercúrio no dorso da mão permitiu obter informação sobre a sua distribuição. Em 5 meses o sangue apresentou um nível de concentração de mercúrio superior a 1000 µg/L, sendo os níveis 1-8 µg/L considerados normais e acima de 200 µg/L considerados tóxicos. No dia a seguir ao início da terapia quelante, 5 meses após exposição, os níveis subiram para 4000 µg/L. Estes níveis foram diminuindo até ao dia da sua morte, cerca de 10 meses após a exposição. Tinha 200 µg/L de mercúrio no sangue na altura do seu falecimento. Mais tarde foi possível verificar uma grande concentração de mercúrio no lóbulo frontal, no córtex visual, fígado e rins. Os níveis de mercúrio encontrados no cérebro foram 6 vezes superiores aos encontrados no sangue (Blayney, Winn, & Nierenberg, 1997).

Metabolismo

Os vários estudos científicos indicam que o metabolismo de todas as formas de mercúrio é semelhante tanto nos humanos como nos animais. Uma vez absorvido, o mercúrio metálico e inorgânico entra num ciclo de reações de oxidação-redução. O mercúrio metálico (estado de oxidação 0) é oxidado ao catião inorgânico divalente tanto nos eritrócitos como nos pulmões (de humanos e animais). Estudos efetuados em animais sugerem que o fígado é um outro órgão onde pode ocorrer a oxidação.

O catião divalente absorvido pode por sua vez ser reduzido ao estado de oxidação 0 ou monovalente e ser libertado por exalação na forma de vapor de mercúrio (no estado de oxidação 0).

Na presença de proteínas com o grupo sulfidrílico, o mercúrio mercurioso (Hg^+) pode dar origem a um catião divalente assim como a uma molécula no estado de oxidação 0 (Hg^0). A conversão das formas orgânicas de mercúrio, metilmercúrio e fenilmercúrio, em mercúrio inorgânico divalente ocorre logo após a absorção, também através do mecanismo de reações de oxidação redução (ATSDR, 1999).

Eliminação e Excreção

Quando a exposição é de longo prazo a principal via de eliminação é a urina, pois os túbulos proximais são um dos principais pontos de acumulação (WHO, 2003; Zalups, 2000). A eliminação do mercúrio metálico é feita pela urina, fezes e ar expirado. Já o mercúrio inorgânico é eliminado apenas pela urina e fezes. A excreção do mercúrio orgânico é maioritariamente feita pela via fecal (ATSDR, 1999).

Tabela 3: Resumo da absorção, distribuição, acumulação, excreção e motivo de toxicidade do mercúrio.

	Mercúrio elementar	Metilmercúrio	Mercúrio inorgânico
Absorção	75-85% de vapor é absorvido por inalação	95-100% por ingestão	7-15% do ingerido é absorvido e 2-3% na pele é absorvido
Distribuição	Dissemina-se por todo o corpo, atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta	Dissemina-se por todo o corpo, atravessa a barreira hematoencefálica e a placenta	Não atravessa a barreira hematoencefálica nem a placenta, encontra-se, no entanto no cérebro de neonatos.
Orgãos onde ocorre a acumulação	Cérebro e rins	Cérebro e rins	Rins
Excreção	Suor, urina, fezes, saliva	90% pela biliar, fezes, o resto pela urina	Suor, saliva, urina, fezes
Motivo de toxicidade	Reação de oxidação para mercúrio inorgânico.	Desmetilação para mercúrio inorgânico, formação de radicais livres, ligação a grupos tiol em enzimas e proteínas.	Ligação a grupos tiol em enzimas e proteínas

2.1.4 Níveis de Mercúrio em Cosméticos

O mercúrio é maioritariamente encontrado em cremes para aclarar a pele, pois a sua forma inorgânica inibe a produção de melanina. Esta inibição é devido à sua competição com o cobre na ação da enzima tirosinase causando, consequentemente um tom mais claro de pele. A melanina é produzida pelos melanócitos e é responsável pela pigmentação da pele (Ayoub A. Alqadami, Abdalla, Alothman, & Omer, 2013). O aparecimento de manchas na pele pode acontecer por vários motivos, desde a radiação solar, envelhecimento, enfraquecimento hormonal durante a gravidez ou até a toma de certos medicamentos, como os anticoncepcionais (Chisvert, Sisternes, Balaguer, & Salvador, 2010).

Seguidamente apresenta-se alguns dos estudos efetuados em amostras de produtos cosméticos com o objetivo de avaliar os níveis de mercúrio nesses produtos.

Devido à elevada procura de produtos despigmentantes de pele por mulheres na Arábia Saudita (Al-Saleh & Al-Doush, 1997), foi possível proceder-se a um estudo onde se verificou que os valores dos níveis de mercúrio detetados nas amostras (cremes faciais) eram muito superiores aos permitidos pela FDA, tendo sido detetados valores de 5650 µg/g num creme do Líbano. Estes cremes foram comprados em mercados locais, importados da Índia e países árabes, sendo 38 no total o número de cremes analisados.

Num outro estudo, foram analisados 16 cremes despigmentantes mexicanos. Nenhum destes cremes tinha qualquer aviso relativo à existência de mercúrio, no entanto, foi possível detetar mercúrio em 6 amostras de creme, com valores até 36000 µg/g (Peregrino, Moreno, Miranda, Rubio, & Leal, 2011).

Com o objetivo de avaliar os cosméticos à venda em Shijiazhuang, na China, foram analisados 146 cosméticos de forma aleatória. Nestes, foram detetados níveis de mercúrio em 134 e os valores variaram até 592 ng/g, não ultrapassando nenhum deles o limite da FDA de 1 µg de mercúrio por grama de produto cosmético. Os valores mais altos foram encontrados em cremes despigmentantes, seguidos de produtos para o cabelo (Wang & Zhang, 2015).

No Camboja foram analisadas 41 marcas de cremes para aclarar a pele. Pretendia-se estudar se as mulheres em Phnom Penh estariam a usar cremes branqueadores de pele

contaminados com mercúrio. Onze amostras apresentaram valores superiores a 2000 µg/g. O creme com maior nível de mercúrio tinha cerca de 12590 µg/g, tendo sido produzido na China. Neste estudo foi identificada a associação entre a quantidade de mercúrio e o rótulo “apenas para exportação”, ou seja, de entre os cremes que estavam a ser analisados, os que tinham indicado no rótulo como “apenas para exportação” estavam significativamente mais contaminados com mercúrio do que os cremes que não tinham essa especificação.

Pode-se concluir que as mulheres de Phnom Penh estariam a utilizar cremes despigmentantes com concentrações tóxicas de mercúrio (Murphy, Slotton, Irvine, Sukontason, & Goldman, 2009).

Um estudo efetuado em Nova Iorque permitiu detetar numerosos cremes originários da República Dominicana com *ammoniated mercury*, assim como outros com elevado conteúdo de mercúrio, mas sem serem referenciados no rótulo do respetivo produto (McKelvey, Jeffery, Clark, Kass, & Parsons, 2011a).

Tabela 4: Resumo dos estudos encontrados relativos aos níveis de mercúrio detetado em produtos cosméticos

Estudos efetuados	País	Produtos	Metal	Resultados
(Al-Saleh & Al-Doush, 1997)	Arábia Saudita	Cremes faciais	Mercúrio	Valores muito superiores aos permitidos pela FDA
(Peregrino et al., 2011)	México	Creme despigmentantes	Mercúrio	6 dos 16 produtos com valores tóxicos de concentração de mercúrio

(Wang & Zhang, 2015)	China	Crems despigmentantes; Produtos para o cabelo	Mercúrio	Nenhuma amostra ultrapassou os limites permitidos
(Murphy et al., 2009)	Camboja	Crema para a pele	Mercúrio	Detetados valores tóxicos de mercúrio
(McKelvey, Jeffery, Clark, Kass, & Parsons, 2011b)	Estados Unidos da América	Crema para a pele	<i>Ammoniated mercury</i>	Detetados valores tóxicos

2.1.5 Efeitos no Organismo

De entre os metais pesados, o mercúrio é considerado dos mais tóxicos a nível ambiental. Este é conhecido pela sua toxicidade tanto por exposição única como por prolongada (ATSDR, 1999).

Em termos de efeitos a nível da saúde humana, a sua informação documentada é bastante extensa, porém especificamente através da absorção cutânea já é mais limitada.

Todas as formas existentes de mercúrio afetam o sistema nervoso. Quando há exposição a elevadas quantidades de mercúrio este pode afetar permanentemente o cérebro, rins e em caso de gravidez, o feto. Relativamente aos efeitos a nível cerebral, o mercúrio pode provocar desde irritação e tremores a perdas de memória, audição e visão (Needleman, 2004).

As crianças não reagem da mesma maneira que os adultos à exposição ao mercúrio. Estas são mais sensíveis que os adultos, podendo ser afetadas inclusive durante a amamentação (o mercúrio também passa para o leite materno). Na criança os efeitos a nível do sistema nervoso agravam-se por esta ainda estar em desenvolvimento, podendo

causar atraso mental, problemas de coordenação, cegueira, epilepsia e problemas de locução (ATSDR, 1999).

Através da exposição cutânea, a pele pode desenvolver uma hipersensibilidade conhecida por acroдинia, em que ocorre vermelhidão e posteriormente descamação da epiderme. Outros sinais desta doença são também irritabilidade e insónias.

Os sintomas de envenenamento por mercúrio orgânico como depressão, perda de cabelo, cefaleias, fadiga, tremores entre outros não são específicos, o que torna por vezes o diagnóstico mais demorado (Sabine Martin & Griswold, 2019).

Um estudo efetuado por Ho, Abdullah, Hamsan, & Tan, 2017, relativamente à possibilidade de contaminação por mercúrio através da utilização de cremes despigmentantes concluiu que a possibilidade de ocorrerem efeitos carcinogénicos é muito baixa, apesar de se considerar a utilização do mesmo creme durante 30 anos consecutivos (Ho, Abdullah, Hamsan, & Tan, 2017).

Os cremes despigmentantes, para além de mercúrio, como substância ativa ou impureza, também contêm outras substâncias, como derivados de hidroquinona e corticosteroides. A combinação de todas estas substâncias pode colocar em risco a saúde do consumidor, devido à sensibilidade causada pelos corticosteroides e a fotossensibilização causada pela hidroquinona (Mahé, Ly, & Perret, 2005).

Efeitos cardiovasculares também foram detetados em crianças quando estas foram tratadas com pomadas que continham *ammoniated mercury* ou cujas fraldas foram lavadas com solução de cloreto de mercúrio. Verificou-se que as crianças apresentaram um aumento de pressão arterial e taquicardia (Warkany & Hubbard, 1953).

Um outro caso de estudo refere que um homem ao receber tratamento para feridas, durante 2 meses com cloreto de mercúrio, apresentou dores abdominais, vômitos e aparecimento de fezes escuras. Para além destes efeitos gastrointestinais também manifestou problemas renais como diminuição de produção de urina, seguido de falência renal (Kang-Yum & Oransky, 1992).

Devido às mulheres africanas também serem grandes consumidoras de cremes despigmentantes, foi realizado um estudo que permitiu detetar que grande parte das mulheres que tinham utilizado produtos com cloreto de *ammoniated mercury* demonstraram síndrome nefrótica, caracterizado por edema, proteinúria, diminuição de

albumina sérica, α -1-globulina, β -globulina e γ -globulina e aumento da α -2-globulina. Foi possível também verificar a cessação desta síndrome na maioria das mulheres ao pararem de consumir os produtos (Barr et al., 1972).

2.2 Chumbo

O chumbo é utilizado como cosmético há muitos séculos. O carbonato de chumbo, conhecido também como chumbo branco, era geralmente adotado por ter uma cor branca. Atualmente, o chumbo foi substituído e os pigmentos brancos são agora derivados do dióxido de titânio, naturalmente presente no ambiente como anatase ou rutilo. No entanto, esta substituição não é sinónimo da eliminação completa de chumbo dos cosméticos (Bocca et al., 2014).

Os compostos de chumbo estão presentes em alguns cosméticos não ocidentais, como *Surma* ou *Kohl*. Alguns tipos de produtos como corantes capilares e cosméticos podem conter acetato de chumbo (CDC, 1998).

O uso de pó (para os olhos) com chumbo (como *Surma* ou *Kohl*), bastante popular em países asiáticos, foi associado a níveis elevados de concentração de chumbo no sangue em crianças e mulheres. No entanto este fato foi mais associado à fricção dos olhos e contaminação oral (no caso das crianças) ou através do canal lacrimal (Mielke et al., 1997). Análises ao sangue de consumidores habituais de *Kohl* revelaram elevados níveis de concentração de chumbo e níveis relativamente baixos de hemoglobina (Al-Ashban, Aslam, & Shah, 2003).

O batom é um dos cosméticos mais utilizados pelas pessoas em todo o mundo, tratando-se de um produto não medicinal que permanece por muito tempo em contato direto com os lábios. Este produto industrializado pode possuir compostos de chumbo que ao se acumularem no organismo podem comprometer órgãos, desencadear neoplasias malignas, neuropatologias e outras patologias resultantes da sua toxicidade (Ruiz et al., 2019).

2.2.1 Propriedades Químicas e Físicas

O chumbo é um metal naturalmente encontrado na crosta terrestre em cerca de 15 a 20 mg/kg. Em comparação com os dois metais mais abundantes da Terra, alumínio e ferro, o chumbo é um metal relativamente incomum. O chumbo raramente ocorre no seu estado elementar, ocorrendo no seu estado de oxidação +2 em vários minérios em toda a terra. Os principais compostos de chumbo contendo minérios são galena (PbS), anglesita (PbSO₄) e carbonato de chumbo (PbCO₃) (Haynes, 2014).

Apesar de o chumbo existir em várias formas, este nunca se degrada no ambiente. O chumbo pode ser encontrado em três estados de oxidação:

- Pb (0), o metal, raro, no entanto existe na natureza;
- Pb (II), a principal existência no ambiente;
- Pb (IV), que só é formado em condições extremas, ou seja, os seus compostos inorgânicos só se encontram em condições ambientais específicas (Carr, Spangenberg, Chronley, & Meshri, 2004; Davidson et al., 2014; Haynes, 2014).

Partículas contaminadas por chumbo podem ser transportadas pelo ar, água e solo. O ar é o principal transportador, sendo as deposições atmosféricas a maior fonte de contaminação de solos. O chumbo é adsorvente na maioria dos solos, limitando assim a taxa de lixiviação (ATSDR, 2019).

2.2.2 Mecanismo de Toxicidade

A exposição ao chumbo provoca vários efeitos sobre o sistema hematopoiético, renal, reprodutivo e nervoso central, principalmente devido ao aumento do stress oxidativo (Flora, Gupta, Tiwari, & Tech, 2012).

Vários mecanismos moleculares, celulares e intracelulares têm sido apresentados para explicar o perfil toxicológico do chumbo, que incluem o stress oxidativo, mecanismo iónico e apoptose. O stress oxidativo verificou-se ser o mecanismo mais destacado e grave de todos. O chumbo provoca a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS). Quando presentes a elevadas concentrações estas espécies podem provocar danos

significativos em várias moléculas, como ADN, enzimas, proteínas e lípidos, simultaneamente prejudicando o sistema de defesa antioxidante (Flora et al., 2012; Mathew, Tiwari, & Jatawa, 2011).

Antioxidantes presentes na célula, como a glutathiona, protegem-na dos radicais livres, como o peróxido de hidrogénio entre outras. Sob a influência do chumbo, no entanto, o nível de antioxidantes pode diminuir. Como a glutathiona existe tanto no estado reduzido (GSH) como no oxidado (GSSG), a forma reduzida da glutathiona permite neutralizar as ROS através dos seus redutores (H^+ e e^-) do seu grupo tiol (da cisteína) (Flora et al., 2012; Wadhwa, Mathew, Jatawa, & Tiwari, 2012).

O mecanismo iónico da toxicidade do chumbo ocorre principalmente devido à capacidade dos seus iões substituírem outros catiões bivalentes como Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} e catiões monovalentes como o Na^+ , o que acaba por prejudicar o metabolismo biológico da célula (Lidsky & Schneider, 2003). Este mecanismo pode provocar mudanças significativas nos vários processos biológicos, como a adesão celular, sinalização intra e intercelular, *folding* de proteínas, maturação, apoptose, transporte iónico, regulação enzimática e a libertação de neurotransmissores (Garza, Vega, & Monitor, 2006). O chumbo pode substituir o cálcio mesmo a níveis de concentrações picomolares, podendo afetar a proteína cinase C, que regula a excitação neural e o armazenamento da memória (Flora et al., 2012).

O mecanismo iónico contribui principalmente para os défices neurológicos, pois o chumbo, após a substituição dos iões de cálcio, consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) a uma taxa considerável. Depois de atravessar esta barreira, acumula-se nos astrócitos (com proteínas de ligação ao chumbo). Os efeitos tóxicos do chumbo são mais pronunciados a nível do sistema nervoso em desenvolvimento, incluindo astrócitos imaturos. O chumbo degrada facilmente estes astrócitos imaturos obstruindo a formação da bainha de mielina, que são necessários no desenvolvimento da BHE.

O chumbo afeta também a concentração de iões de sódio, os quais são responsáveis por inúmeras atividades biológicas, como o desenvolvimento do potencial de ação nos tecidos excitatórios (essencial para a vida), captação de neurotransmissores (colina, dopamina e GABA) e regulação da captação e retenção de cálcio pelos terminais nervosos pré-sinápticos. Essa interação entre chumbo e sódio prejudica gravemente o

funcionamento normal dos processos dependentes de sódio acima mencionados (Chakraborti, Kim, Goldstein, & Bressler, 1999).

2.2.3 Toxicocinética

Absorção

O chumbo inorgânico, pode ser absorvido através da exposição por via inalatória, oral e dérmica, apesar de a última via ser muito menos eficiente que as outras (ATSDR, 2019).

Chumbo inorgânico: após a aplicação tópica de acetato de chumbo marcado com o isótopo 203 de chumbo (^{203}Pb) em preparações cosméticas (0,18 mg de chumbo em 0,1 g de creme) em 8 voluntários por 12 horas, a absorção foi $\leq 0,3\%$, com base nas medições de ^{203}Pb nos tecidos, urina e sangue. Foi estimado em 0,06% durante o uso normal destas preparações (Moore & Meredith, 1980). A maior parte da absorção, ocorreu dentro das 12 horas após a exposição. Estudos realizados em animais, forneceram evidências adicionais de que a absorção dérmica de chumbo inorgânico é substancialmente menor que a absorção pela via inalatória ou oral.

Evidências de maior permeabilidade dérmica de compostos orgânicos de chumbo em comparação com os seus sais inorgânicos são baseadas em estudos *in vitro* conduzidos em pele ferida (Bress & Bidanset, 1991). Estudos em animais também verificaram que o chumbo orgânico é absorvido pela pele (ATSDR, 2019).

Distribuição

A distribuição de chumbo inorgânico no corpo é independente da via de entrada (Kehoe, 1987).

Estudos realizados através de autopsias concluíram que a acumulação de chumbo nos ossos é de aproximadamente 94% nos adultos, e de 73% em crianças (Barry, 1975). Os níveis de concentração de chumbo no osso aumentam com a idade.

O chumbo no sangue encontra-se principalmente nos glóbulos vermelhos, no entanto, os níveis de concentração de chumbo no sangue variam consideravelmente com a idade,

fisiologia /altura da vida (como gravidez, lactação ou menopausa) e vários outros fatores que afetam a exposição ao chumbo. Condições como gravidez, lactação, menopausa e osteoporose podem aumentar a reabsorção óssea e consequentemente o chumbo no sangue. O chumbo pode ainda ser transferido verticalmente ou através da amamentação.

As informações sobre a distribuição de chumbo em humanos após exposições a chumbo orgânico são extremamente limitadas.

Metabolismo

O metabolismo do chumbo inorgânico consiste na formação de complexos com uma variedade de ligantes proteicos e não proteicos. Os principais ligantes extracelulares incluem a albumina e sulfidrilo não proteicos. O principal ligante intracelular nos glóbulos vermelhos é a ALA-D. O chumbo também forma complexos com proteínas no núcleo celular e no citosol (ATSDR, 2019).

Chumbo orgânico: Os compostos de alquil chumbo são metabolizados ativamente no fígado por desalquilação oxidativa catalisada pela família do citocromo P-450. Estudos em trabalhadores expostos ao tetra etilo de chumbo mostraram que este é excretado na urina como di etil chumbo, etil chumbo e inorgânico (Vural & Duydu, 1995; Zhang, Zhang, He, & Bolt, 1994). Os metabolitos do tri alquilo chumbo foram encontrados no fígado, rins e cérebro após a exposição aos compostos tetra alquil chumbo em trabalhadores. Esses metabolitos também foram detectados no tecido cerebral de indivíduos não ocupacionais (Bolanowska, Piotrowski, & Garczynski, 1967; T. Nielsen & Jensen, 1978).

Excreção

O chumbo é excretado principalmente na urina e nas fezes, independentemente da via de exposição. As vias secundárias de excreção são o suor, a saliva, cabelos, unhas, leite materno e líquido (Chamberlain, Heard, Little, & Newton, 1978; Kehoe, 1987). A eliminação do chumbo é multifásica, refletindo compostos de chumbo no organismo que têm tempos de retenção variados. O tempo de eliminação do chumbo no sangue, varia com a idade e o histórico de exposição e pode ocorrer de 1 semana a 2 anos. Já a

eliminação do chumbo dos ossos pode ocorrer com um intervalo aparente de 10 a 20 anos.

A excreção fecal, é responsável por aproximadamente um terço da excreção total de chumbo absorvido, com base em estudos com injeções intravenosas realizados em seres humanos (Chamberlain et al., 1978). A secreção na biliar, o líquido gástrico e a saliva contribuem para a excreção fecal (Rabinowrrz, Wetherill, & Kopple, 1976). A excreção biliar de chumbo foi observada em animais como o cão, rato e coelho (Klaassen & Shoeman, 1974).

2.2.4 Níveis de Chumbo em Cosméticos

Seguidamente apresenta-se alguns dos estudos efetuados em amostras de produtos cosméticos com o objetivo de avaliar os níveis de chumbo nesses produtos.

No estudo realizado por Gao et al., 2014 no nordeste da China, foi possível detetar chumbo em todos os produtos analisados. Os produtos cosméticos eram batons e bálsamo labial, contabilizando um total de 30 amostras. Estes produtos tinham em média, um nível de concentração de chumbo de 0,346 µg/g no bálsamo e de 0,407 µg/g nos batons (Gao et al., 2014). Os níveis de chumbo, bem como os de outros metais pesados encontrados, foi superior nos batons. Este fato poderá estar relacionado com a presença de dióxido de titânio e a sua interação com os compostos de chumbo. Materiais como o dióxido de titânio são utilizados para melhorar a estabilidade, a emissividade e a potência das cores, aumentando assim a força de ligação dos metais vestigiais. Pode-se concluir desse modo, que os valores encontrados são inferiores aos valores máximos permitidos como impureza.

Num outro estudo (Ruiz et al., 2019), foram avaliados cosméticos vendidos no mercado brasileiro como batons, rímel, sombras e lápis para os olhos, com o objetivo de analisar a contaminação por alguns metais pesados, como o chumbo. As amostras eram constituídas por produtos de marca genuína (originais) e de contrabando (*fake*) e não ultrapassavam os limites de referência para o chumbo.

De modo a analisar os batons consumidos no Irão, relativamente à contaminação por metais pesados, foi possível verificar uma diferença significativa de concentrações de metais, como o chumbo (Malvandi & Sancholi, 2018). No entanto, neste estudo e apesar de nenhum produto ultrapassar os limites máximos de contaminação por metais pesados, verificou-se que as conclusões se basearam em pressupostos teóricos de modo a permitir calcular a avaliação de risco da utilização desses produtos cosméticos. Apenas deste modo foi possível demonstrar que mais de metade dos batons apresentavam um risco potencial para a saúde. Pode-se concluir que é necessário a monitorização das concentrações de contaminantes como os metais pesados neste tipo de produtos cosméticos (Malvandi & Sancholi, 2018).

Num outro estudo, realizado na Arábia Saudita, foi detetada a existência de metais em todos os produtos investigados, no entanto, a média da concentração de chumbo nas 28 amostras de batons, foi de $0,7 \pm 10,4 \mu\text{g/g}$ e o valor máximo de $2,4 \mu\text{g/g}$, não havendo qualquer produto a ultrapassar o valor limite de $20 \mu\text{g/g}$ (Al-Saleh & Al-Enazi, 2011).

Um estudo iraniano (Saadatzaheh et al., 2019) analisou batons, rímel, sombra para os olhos e lápis de sobrancelha e comparou as quantidades detetadas dos elementos tóxicos nos produtos legais e nos de contrabando. Foram estudadas um total de 72 amostras, compostas por 18 batons, 18 máscaras, 18 sombras para os olhos e 18 lápis de sobrancelha com uma vasta gama de preços. Das 72 amostras, 36 eram de contrabando e 36 eram legais. Os cosméticos sem uma etiqueta certificada pela FDA foram considerados contrabando. Os cosméticos legais tinham uma etiqueta certificada pela FDA ou tinham sido produzidos no Irão (legalmente). Os níveis de concentração de chumbo foram significativamente menores no rímel e nos lápis de sobrancelha. No entanto, tanto nos batons como nas sombras de olhos também não excederam significativamente os valores limites. Os valores variaram de $0,764$ a $2,304 \mu\text{g/g}$.

No estudo de Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014 foram analisados vernizes e batons de base orgânica, em que a elevada quantidade de chumbo detetada pode advir das matérias-primas e/ou corantes. Verificou-se, que todos os níveis de concentrações de metal se relacionavam com as respetivas intensidades de cores, concluindo-se que foram os corantes, a principal fonte de contaminação por metais. Os valores dos níveis de concentração de chumbo nos vernizes, variaram entre 0 e $42,14 \mu\text{g/mL}$. Nos batons, os valores variaram de $15,5$ a $124,2 \mu\text{g/g}$. O estudo também revelou que o chumbo e os compostos de chumbo utilizados como corantes, foram os responsáveis pelos elevados

níveis de metais nestes produtos cosméticos, pois eram eles os principais veículos para outros metais considerados como impurezas.

Tabela 5: Resumo dos estudos encontrados relativos aos níveis de chumbo detectado em produtos cosméticos

Estudos efetuados	País	Produtos	Metais	Resultados
(Gao et al., 2014)	China	Batons e bálsamo labial	Chumbo	Valores abaixo do limite
(Ruiz et al., 2019)	Brasil	Batons, rímel, sombras, lápis para contorno de olhos	Chumbo	Valores abaixo do limite
(Malvandi & Sancholi, 2018)	Irão	Batons	Chumbo	Valores abaixo do limite
(Al-Saleh & Al-Enazi, 2011)	Arábia Saudita	Batons	Chumbo	Valores abaixo do limite
(Saadatzaheh et al., 2019)	Irão	Batons, rímel, sombras para os olhos, lápis de sobrancelha	Chumbo	Valores abaixo do limite
(Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014)	Nigéria	Vernizes, batons	Chumbo	Valores acima do limite

2.2.5 Efeitos no Organismo

Devido aos vários modos de ação do chumbo em sistemas biológicos, este pode afetar potencialmente qualquer sistema ou órgãos do corpo humano (ATSDR, 2019).

Foi relatado, que o uso de cosméticos à base de chumbo e medicamentos à base de plantas, pode ter levado ao aparecimento de elevados níveis de chumbo no leite materno, até 130 µg/L em mulheres nômadas no norte da Nigéria (Nnorom & Oji-Nnorom C G, 2005).

O chumbo é considerado um composto neurotóxico que se acumula ao longo do tempo. Pode causar danos neuronais e atrasos no desenvolvimento, mesmo para baixos níveis de concentração. Pode igualmente causar problemas nos processos de aprendizagem, de linguagem e comportamentais (Pillay, 2013; Vij, 2011).

A nível neurológico, o chumbo afeta de forma diferente a criança e o adulto, sendo as consequências nas crianças significativamente mais graves. Nestas, os efeitos são notados logo após o nascimento, pois apresentam baixo peso à nascença e tamanho reduzido, seguindo-se um início da puberdade tardio, da diminuição da capacidade cognitiva a alterações comportamentais e de humor. Estas alterações podem levar a défice de atenção, desajuste na função motora e sensorial, neuropatia periférica e encefalopatia (Needleman, 2004). No adulto, pode ocorrer uma diminuição da função cognitiva, de atenção, de memória e de aprendizagem e, tal como na criança, um desajuste na função motora e sensorial, alterações comportamentais e diminuição da velocidade condutora nervosa periférica.

A nível da função renal, o chumbo também causa complicações, como diminuição da taxa de filtração glomerular, proteinúria, aparecimento de enzimas na urina, alterações no transporte tubular e histológicas (ATSDR, 2019).

No sistema cardiovascular, as consequências da acumulação do chumbo também são numerosas, havendo a salientar o aumento, da pressão sistólica e diastólica, do risco de hipertensão, aterosclerose e inclusive alteração da condução elétrica cardíaca, aumento de risco de doença coronária e até morte por doença cardiovascular (ATSDR, 2019).

Sabe-se desde há muito, que o chumbo afeta o sistema hematopoiético, inibindo as atividades de enzimas envolvidas na biossíntese do heme. Particularmente sensível à ação do chumbo é a enzima ácido δ-aminolevulínico desidratase (ALA-D). A anemia é devida ao resultado da inibição da síntese do heme assim como da redução da vida útil dos eritrócitos. O chumbo pode também induzir a produção inadequada da eritropoietina, levando à maturação inadequada dos progenitores dos eritrócitos, que podem contribuir para a anemia (ATSDR, 2019).

Este metal, causa também alterações a nível de outros sistemas: imunológico humoral, mediado por células, diminuição da resistência a doenças, autoimunidade, sensibilização e inflamação.

No sistema reprodutor masculino há alterações nos espermatozoides e na qualidade do líquido seminal, diminuição da fertilidade, danos histológicos nos testículos e possíveis alterações nas concentrações séricas de testosterona.

No sistema reprodutor feminino há alterações nas concentrações séricas de hormonas, diminuição da fertilidade, possibilidade de aborto espontâneo, parto prematuro e aparecimento da menopausa antes da idade prevista (ATSDR, 2019).

A exposição crónica ao chumbo, eleva a atividade renina plasmática, enzima conversora de angiotensina plasmática (ECA) e concentrações plasmáticas de aldosterona através da estimulação do sistema nervoso simpático (Boscolo & Carmignani, 1988; Carmignani, Boscolo, & Preziosi, 1988).

2.3 Arsénio

O arsénio é um dos metais pesados mais conhecidos, pois além de contribuir para a contaminação ambiental afeta a saúde humana (Hughes, Poljssar And, Van, & Hughes, 1988). É reconhecido desde a antiguidade como um veneno que pode provocar a morte. Disponível abundantemente na forma de óxidos, sulfetos ou como um sal, este metal é notavelmente tóxico e cancerígeno. O *U.S. Department of Health and Human Services* (DHHS) concluiu que o arsénio inorgânico é um carcinógeno humano. A Agência Internacional de Pesquisa do Cancro (IARC), menciona inúmeras evidências que relacionam a exposição ao arsénio e o cancro humano. A IARC, classifica este metal como pertencente ao Grupo 1 (ATSDR, 2007).

Os compostos de arsénio são, no entanto, utilizados há mais de 100 anos, no tratamento de sífilis, disenteria amebiana e tripanossomíase (Centeno, Tchounwou, & Patlolla, 2006; P. Tchounwou, 1999) O trióxido de arsénio foi aprovado pela FDA como um agente anticancerígeno no tratamento da leucemia promielocítica aguda (Rousselot et al., 1999). A sua ação terapêutica tem sido atribuída à indução da morte celular

programada (apoptose) havendo interesse em explorar a eficácia noutros tipos de cancro (Yedjou & Tchounwou, 2007).

2.3.1 Propriedade Químicas e Físicas

O arsénio é classificado quimicamente como um metaloide, tendo propriedades de um metal e de um não-metal. O arsénio elementar (também chamado de arsénio metálico) é geralmente encontrado no ambiente, combinado com outros elementos que o tornam orgânico ou inorgânico (ATSDR, 2007).

O arsénio orgânico é geralmente considerado de baixa toxicidade, em comparação com as formas inorgânicas. Os alimentos de origem marinha são os que apresentam maiores níveis de arsénio, a nível da alimentação humana. As formas encontradas nos frutos do mar são arsenobetaína e arsenocolina, consideradas essencialmente não tóxicas. As principais formas orgânicas são os metabolitos metilados: o ácido monometilarsénico (MMA), ácido dimetilarsínico (DMA, também conhecido como ácido cacodílico) e o óxido de trimetilarsina (TMA) (ATSDR, 2007; P. B. Tchounwou et al., 2013).

As formas inorgânicas mais comuns, são o trióxido de arsénio (As_2O_3), arsenato (AsO_4^{3-}) e arsenito (AsO_2^-). As formas trivalentes (arsenito ou trióxido de arsénio) foram identificadas como 2 a 3 vezes mais tóxicas que formas pentavalentes (arsenato ou pentóxido de arsénio). Podem ocorrer conversões de arsénio orgânico para inorgânico e vice-versa (Winship, 1984).

O arsénio elementar (As^0) é inorgânico e normalmente encontra-se na forma metálica α -cristalina, que é um aço cinza e um sólido quebradiço. A forma β é um sólido amorfo cinza escuro. Nos compostos, o arsénio normalmente existe num dos três estados de oxidação possíveis, -3, +3 e +5 (ATSDR, 2007).

A maioria dos casos de toxicidade induzida por arsénio em humanos, é devido à exposição ao arsénio inorgânico, havendo inúmeros estudos sobre os efeitos na saúde humana dos óxidos e oxiácidos de arsénio comuns (ATSDR, 2007).

2.3.2 Mecanismo de Toxicidade

Estudos indicaram que a toxicidade do arsénio depende da dose, frequência e duração da exposição, da idade e género, bem como das suscetibilidades individuais, fatores genéticos e nutricionais (Abernathy et al., 1999). A maioria dos casos de toxicidade humana por arsénio tem sido associada à exposição a arsénio inorgânico (P. B. Tchounwou et al., 2013).

O arsénio afeta a respiração celular, inibindo as enzimas mitocondriais e desacoplando a fosforilação oxidativa. Esta alteração ocorre através da inibição de enzimas celulares contendo grupo sulfidrilo e da substituição do fosfato pelo arsenato em compostos de elevada energia (Winship, 1984). Estes compostos de arsenato são instáveis e são rapidamente hidrolisados (arsenólise). O arsénio também bloqueia etapas do ciclo de Krebs (Winship, 1984).

A maior toxicidade do arsénio, resulta de sua capacidade de interagir com grupos de proteínas sulfidrilo para inativar enzimas e de substituir o fósforo em várias reações bioquímicas (Jaishankar et al., 2014).

Na biotransformação ambiental do arsénio, os compostos inorgânicos nocivos, são metilados por bactérias, algas e fungos para formar ácido monometilarsénico (MMA) e ácido dimetilarsínico (DMA). A principal via metabólica do arsénio inorgânico em humanos é também a metilação. Nesse processo de biotransformação, as espécies inorgânicas de arsénio são convertidas enzimaticamente em arsénios metilados, que são os metabolitos finais sendo o biomarcador de exposição crónica ao arsénio também um composto metilado (Kushwaha, Maurya, & Kumar, 2019).

A biometilação é um processo de desintoxicação e os produtos finais são: arsénio inorgânico metilado, como MMA (V) e DMA (V), que excretados pela urina são indicadores de exposição crónica ao arsénio. O MMA (III), não é excretado e permanece dentro da célula como um produto intermediário. O ácido monometilarsénico (MMA III), um produto intermediário, é altamente tóxico em comparação com outros compostos de arsénio, potencialmente responsáveis pela carcinogénese induzida por arsénio (Singh, Batish, Kohli, & Arora, 2007).

2.3.3 Toxicocinética

O arsénio é absorvido principalmente pela ingestão, inalação ou topicamente (Winship, 1984). Tanto o arsenato quanto o arsenito são bem absorvidos pelas vias oral e inalatória. A absorção pela via dérmica é no entanto mais baixa comparativamente às outras vias (ATSDR, 2007).

O arsénio inorgânico é absorvido em menor grau do que as soluções de sais de arsénio.

A taxa de absorção de arsénio em formas altamente insolúveis, como sulfeto de arsénio ou o arseniato de chumbo, é muito menor do que a de formas mais solúveis, tanto por via oral como por inalação (ATSDR, 2007).

O arsénio distribui-se rapidamente nos eritrócitos ligando-se à porção globina da hemoglobina. A redistribuição para o fígado, rins, baço, pulmões e trato gastrointestinal ocorre dentro das 24 horas posteriores à exposição (Graeme & Pollack, 1998). Uma vez absorvidos, os arsenitos são oxidados em arsenatos e metilados. Este processo pode então ser repetido para resultar em metabolitos de arsénio dimetilados (ATSDR, 2007).

A forma As^{+3} sofre metilação enzimática principalmente no fígado para formar MMA e DMA. A taxa e a proporção relativa de produção de metilação varia entre as espécies assim como entre os respetivos tecidos (ATSDR, 2007).

As formas inorgânica e orgânica do arsénio são eliminadas do organismo pela urina. A maior parte do arsénio inorgânico desaparece em apenas alguns dias, embora alguns compostos permaneçam no organismo durante meses. No caso de exposição ao arsénio orgânico, a maior parte deste metal é eliminado do corpo num curto espaço de tempo (dias) (ATSDR, 2007).

A maioria do arsénio é rapidamente excretada na urina como uma mistura de As^{+3} , As^{+5} , MMA e DMA sendo esta última a principal forma encontrada na urina. Quantidades menores são excretadas nas fezes. Algum arsénio pode permanecer ligado aos tecidos, dependendo inversamente da taxa e extensão da metilação (ATSDR, 2007).

2.3.4 Níveis de Arsénio em Cosméticos

Seguidamente apresenta-se alguns dos estudos efetuados em amostras de produtos cosméticos com o objetivo de avaliar os níveis de arsénio nesses produtos.

Num estudo realizado na Arábia Saudita foram analisados os níveis de concentração para vários metais, entre os quais o arsénio. Foram analisadas 14 marcas de batons (28 amostras) amplamente disponíveis nos mercados locais deste país. Este estudo constatou que apenas uma marca de batom excedeu os limites, contendo níveis de arsénio acima de 3 µg/g. Nos restantes, os níveis de concentração eram geralmente inferiores às especificações da FDA relativamente a impurezas metálicas em corantes utilizados em cosméticos (Al-Saleh & Al-Enazi, 2011).

O estudo de Saadatzadeh et al., 2019, avalia a contaminação por vários metais, entre os quais o arsénio, em batons, rímel, sombra para os olhos e lápis de sobrancelha e compara as quantidades desses elementos tóxicos nos produtos legais e de contrabando. Foram adquiridas no Irão um total de 72 amostras, compostas por 18 batons, 18 máscaras, 18 sombras para os olhos e 18 lápis de sobrancelha com uma variada gama de preços. Das 72 amostras, 36 eram de contrabando e 36 eram legais. Os cosméticos sem nenhuma etiqueta certificada pela FDA foram considerados contrabando. Contrariamente, os legais continham esta etiqueta ou tinham sido produzidos no Irão. Os valores de arsénio foram superiores aos outros metais pesados para os batons, sombras para os olhos e lápis de sobrancelha (3,853 µg/g, 3,555 µg/g e 1,555 µg/g, respetivamente) tendo os valores variado de 0,359 a 3,853 µg/g. Os dados indicam que o teor de arsénio dos batons, sombras dos olhos e lápis de sobrancelha testados foi significativamente superior ao padrão estabelecido pelo *Federal Office of Consumer Protection and Food Safety* (Agência do Governo Alemão). Este estudo considerou que o maior teor de arsénio nas sombras contrabandeadas e nos lápis de sobrancelha deve ser levado em consideração. Os cosméticos legais apresentaram melhores resultados, à exceção das amostras de rímel, que apresentaram uma maior quantidade de arsénio que os de contrabando. Concluíram igualmente que o elevado teor de arsénio nos lápis de sobrancelha e nas sombras de contrabando é uma questão que deve ser levada em consideração pelas autoridades competentes (Saadatzadeh et al., 2019).

O estudo de Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014, teve como objetivo determinar a concentração de metais disponíveis, entre os quais o arsénio, em diferentes batons e vernizes e compará-lo com os limites internacionalmente aceites. Foram utilizados como amostras 10 marcas de batom com cores diferentes e 10 vernizes, adquiridos numa loja de cosméticos num grande mercado em Ifé, na Nigéria. Os resultados mostraram um elevado teor de metal nos vernizes, à exceção do arsénio que apresentava valores de 0,16 - 0,42 µg/mL. O intervalo de valores das concentrações nas amostras de batom foi maior, com 0,8 - 3,0 µg/g. O uso diário desses cosméticos deveria ser considerado um motivo de alerta para os órgãos reguladores desse país de modo a fazer cumprir o limite desses metais nos cosméticos. Verifica-se um aumento da prevalência de cancro nas mulheres neste país, o que poderá estar relacionado com este fato, uma vez que são as principais consumidoras destes produtos.

Apesar de o arsénio ser dos poucos metais neste estudo que estava dentro da faixa de concentração de 3 ppm, proposta para metais em cosméticos pela Health Canada (Health Canada, HC-SC, 2012), a sua bioacumulação, por mais baixos que sejam os níveis de concentração do arsénio, deve ser tida em consideração, uma vez que este metal é considerado cancerígeno (Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014).

No estudo de Saidalavi et al., 2017, foram adquiridos 20 tipos diferentes de cosméticos num mercado local, na Índia. Algumas das amostras apresentaram níveis variáveis de metais pesados, como chumbo e arsénio. A maior concentração destes metais foi encontrada na *Surma* e *Sindoor*, num protetor labial e no contorno de olhos *Kajal* que são os mais utilizados no dia-a-dia. Verificou-se que alguns dos produtos apresentaram níveis variáveis desses metais, alguns estando dentro dos limites permitidos e outros bem fora do limite de segurança. O arsénio foi detetado em vários cosméticos, como base para a pele, creme clareador e coloração para o cabelo. A maior concentração de arsénio foi encontrada no bálsamo labial (19,55 µg/g), seguido do *Sindoor* (6,40 µg/g) e *Surma* (3,48 µg/g). O limite de segurança do arsénio é de 3 µg/g (Saidalavi et al., 2017).

Tabela 6: Resumo dos estudos encontrados relativos aos níveis de arsénio detetado em produtos cosméticos.

Estudos efetuados	País	Produtos	Metais pesados	Resultados
(Al-Saleh & Al-Enazi, 2011)	Arábia Saudita	Batons	Arsénio	Apenas 1 das 14 marcas excederam os limites
(Saadatzaheh et al., 2019)	Irão	Batons, rímel, sombras para os olhos, lápis de sobrancelha	Arsénio	Valores acima do limite
(Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014)	Nigéria	Batons, vernizes	Arsénio	Valores abaixo do limite
(Saidalavi et al., 2017)	Índia	Contorno de olhos, protetor labial, base para pele, creme despigmentante	Arsénio	Valores acima e outros dentro do limite

2.3.5 Efeitos no Organismo

O arsénio trivalente é considerado corrosivo para os olhos, boca e mucosas, e pode inclusive haver a perfuração do septo nasal (ATSDR, 2007).

A maioria dos relatos de toxicidade crónica por arsénio no Homem pode ser detetada através das manifestações cutâneas. A pigmentação e queratose são as lesões cutâneas específicas que indicam toxicidade crónica por arsénio (S Martin & Griswold, 2009). A exposição a longo prazo pode levar à formação de lesões de pele, cancro, problemas neurológicos, doença vascular periférica, hipertensão e doença cardiovascular e diabetes

mellitus (Smith & Lingas, 2000). A arsenicose crônica resulta em diversas alterações irreversíveis nos órgãos vitais, levando a uma taxa de mortalidade superior. Apesar da magnitude dessa toxicidade potencialmente letal, não existe tratamento eficaz para esta doença (Guha Mazumder, 2008).

A exposição, mesmo a níveis considerados baixos pode causar náuseas e vômitos, diminuição da produção de glóbulos vermelhos e brancos, ritmo cardíaco anormal, danos nos vasos sanguíneos e parestesia nas mãos e nos pés. A exposição prolongada a estes níveis pode causar um escurecimento da pele e o aparecimento de pequenos calos ou verrugas nas palmas das mãos, plantas dos pés e tronco (Sabine Martin & Griswold, 2019).

Uma exposição mais prolongada, mesmo que a níveis de concentrações mais baixas pode levar a efeitos na pele e também a distúrbios circulatórios e nervosos periféricos. Existem alguns dados sugerindo que a inalação de arsénio inorgânico também pode interferir no desenvolvimento fetal normal, embora ainda não esteja comprovado.

As crianças expostas ao arsénio inorgânico podem apresentar os mesmos efeitos que os adultos, incluindo danos nos vasos sanguíneos, alterações na pele e função nervosa reduzida. Relativamente à absorção de arsénio inorgânico pelo intestino em crianças, ainda não foi comprovado que este difere da dos adultos. Assim, todos os efeitos observados na saúde em adultos são também uma preocupação potencial em crianças. Há também algumas evidências que sugerem que a exposição a longo prazo ao arsénio inorgânico em crianças pode resultar em *scores* mais baixos de QI. Existem evidências de que a exposição ao arsénio no início da vida (incluindo gestação e primeira infância) pode aumentar a mortalidade em adultos jovens.

Os efeitos a nível cardiovascular, variedade de anormalidades eletrocardiográficas, podem ser observados devido à intoxicação aguda por arsénio, incluindo bloqueio atrioventricular, prolongamento do intervalo QT e alterações da onda T. A taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular também foram relatadas. A miocardite e a pericardite foram relatadas no arsenicalismo crônico (Winship, 1984). O arsénio causa dilatação dos vasos sanguíneos, com dano endotelial, resultando num terceiro espaçamento de líquidos e, ocasionalmente, choque severo e rapidamente progressivo (Michael S & Williams, 1988), sendo a Doença de Blackfoot, uma doença vascular periférica que resulta em gangrena dos pés. Nos casos menos graves, a acrocianose e o

fenómeno de Raynaud também podem ser (Michael S & Williams, 1988; Winship, 1984). Pode também ocorrer necrose tubular aguda (ATN) ou insuficiência renal (Vaziri, Upham, & Barton, 1980).

A nível do sistema Hemopoiético, a hemólise pode ocorrer após intoxicação aguda, já a pancitopénia pode resultar da exposição aguda ou crónica ao arsénio (Kyle & Pease, 1965). Uma eosinofilia absoluta também pode ser observada. A depressão da medula óssea com anemia pode ser uma sequela tardia. Esta é geralmente normocrómica ou normocítica. A anemia aplástica, ocasionalmente evoluindo para leucemia mieloide aguda, pode ser consequência da exposição crónica (Michael S & Williams, 1988) (Kyle & Pease, 1965).

Os efeitos dermatológicos podem ser variados. Os sinais cutâneos podem ocorrer após exposição sistémica. Os efeitos dérmicos típicos incluem formação de múltiplos calos ou verrugas hiperqueratinizadas e hiperpigmentação da pele, com pontos intercalados de hipopigmentação. Se houver um contato direto entre a pele e elevadas concentrações de compostos inorgânicos de arsénio, esta poderá ficar irritada, com alguma vermelhidão e inchaço. No entanto, não parece que o contato com este tecido possa causar efeitos internos graves. O eritema desenvolve-se a partir da dilatação dos leitos capilares cutâneos, seguida de hiperpigmentação, queratose, descamação forte e dermatite esfoliativa. A hiperpigmentação é mais pronunciada nas pálpebras, pescoço, axilas, mamilos e virilhas. A dermatite e queratose ocorrem mais comumente nas palmas das mãos e plantas dos pés. As unhas podem-se tornar quebradiças e exibir linhas clássicas de Mee ou Aldrich-Mee, que aparecem como estrias brancas transversais. No entanto, estas linhas de Mee não são específicas para a exposição ao arsénio.

A exposição crónica a este composto tóxico pode causar conjuntivite e dermatite eczematoide ou alérgica. Os carcinomas basocelulares e escamosos podem ocorrer anos após a exposição. A alopecia é também frequentemente relatada após a exposição (Michael S & Williams, 1988; Wade, Davis, Carlisle, & Klein, 1993; Winship, 1984).

O contato tópico direto com arsénio inorgânico pode causar irritação e dermatite de contato. Geralmente, os efeitos são leves, mas podem progredir para pápulas, vesículas ou lesões necróticas em casos extremos, no entanto são considerados efeitos reversíveis pois essas condições tendem-se a curar sem tratamento, se a exposição cessar.

Em termos de efeitos a nível fetal e teratogénicos, como o arsénio inorgânico atravessa a placenta este pode causar a morte neonatal (Lugo, Cassady, & Palmisano, 1969).

Seguidamente apresenta-se um compacto de todos os estudos apresentados relativos à deteção de mercúrio, chumbo e arsénio em produtos cosméticos.

Tabela 7: Compacto de estudos efetuados para mercúrio, chumbo e arsénio

Estudos	País	Produtos	Metais	Resultados
(Al-Saleh & Al-Doush, 1997)	Arábia Saudita	Cremes faciais	Mercúrio	Valores de Hg muito superiores ao permitido
(Peregrino et al., 2011)	México	Cremes despigmentantes	Mercúrio	6 de 16 produtos com valores tóxicos de Hg
(Wang & Zhang, 2015)	China	Cremes despigmentantes; Produtos para o cabelo	Mercúrio	Valores de Hg dentro dos limites
(Murphy et al., 2009)	Camboja	Crème para a pele	Mercúrio	Valores de Hg acima do permitido
(McKelvey et al., 2011b)	EUA	Crème despigmentante	<i>Ammoniated mercury</i>	Valores acima do limite, tóxico
(Gao et al., 2014)	China	Batons e bálsamo labial	Chumbo	Valores dentro do limite
(Ruiz et al., 2019)	Brasil	Batons, rímel, sombras, lapis para contorno de olhos	Chumbo	Valores dentro do limite

(Malvandi & Sancholi, 2018)	Irão	Batons	Chumbo	Valores de Pb dentro do limite
(Al-Saleh & Al-Enazi, 2011)	Arábia Saudita	Batons	Chumbo; Arsénio	Valores de Pb dentro do limite; Apenas 1 das 14 marcas excedeu o limite para As.
(Saadatzaheh et al., 2019)	Irão	Batons, rímel, sombras para os olhos, lápis de sobrancelha	Chumbo; Arsénio	Valores de Pb dentro do limite; Valores de As acima do limite.
(Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014)	Nigéria	Vernizes, Batons	Chumbo; Arsénio	Valores de Pb acima do limite; Valores de As dentro do limite.
(Saidalavi et al., 2017)	Índia	Contorno de olhos, protetor labial, base para pele facial, creme despigmentante.	Arsénio	Valores de As acima do limite e outros dentro do limite

3 Biomarcadores

Um biomarcador de exposição é uma substância xenobiótica, metabolito ou produto de uma interação entre um agente xenobiótico e a molécula alvo. Geralmente os biomarcadores são a substância em si ou um metabolito específico dessa substância obtido por excreção, através de fluidos corporais. No entanto, há vários fatores a considerar que podem alterar uma interpretação de um valor obtido. Um deles é o facto de o valor ser o resultado de várias exposições, o que impede a obtenção do valor apenas da última exposição, ou até o metabolito ser originado por uma outra substância xenobiótica que não a que pretendemos medir (NAS/NRC, 1989).

Os biomarcadores de efeito são qualquer alteração bioquímica, fisiológica ou outra, que seja mensurável dentro do organismo e que dependendo da magnitude possa ser reconhecida como uma disfunção ou doença que comprometa a saúde. Os biomarcadores de efeito, são por exemplo, o aumento da atividade das enzimas hepáticas, aumento da pressão arterial ou até diminuição da capacidade respiratória (NAS/NRC, 1989).

O biomarcador de suscetibilidade é um indicador de uma limitação adquirida da capacidade de um organismo responder à exposição a uma determinada substância xenobiótica (NAS/NRC, 1989).

3.1 Mercúrio

Os níveis de concentrações de mercúrio no sangue e na urina são comumente utilizados como biomarcadores de exposição ao mercúrio. Estudos ocupacionais mostram que a exposição recente ao mercúrio é refletida tanto no sangue como na urina (Naleway et al., 1991). No entanto, para baixos níveis de exposição, a correlação entre os níveis de mercúrio no sangue ou na urina é baixa (Lindstedt, Gottberg, & Holmgren, 1979). Os níveis de concentração de mercúrio no sangue durante e logo após exposições de curto prazo, indicam que as medições devem ser feitas logo após a exposição (George Cherian, 1978). Não foi, no entanto, determinado um período específico em que medições se tornam menos fiáveis para estes biomarcadores de exposição.

Os níveis de concentração médios totais de mercúrio no sangue e na urina da população em geral são respetivamente 1–8 µg/L e 4-5 µg/L (Brune & Edling, 1989).

A medição do mercúrio na urina é fiável e simples, e fornece identificação rápida relativamente aos níveis de concentração (elevados) de mercúrio em indivíduos expostos (Naleway et al., 1991). O mercúrio inorgânico detetado na urina é considerado o biomarcador de exposição mais apropriado, uma vez que o mercúrio orgânico representa apenas uma pequena fração do mercúrio urinário.

Amostras de urina de mulheres jovens que utilizam cremes despigmentantes para a pele com *ammoniated mercury* a 5-10% apresentaram uma concentração média de mercúrio de 109 µg/L. Já as amostras de urina de mulheres que interromperam a sua utilização apresentaram apenas os valores de 6 µg/L. Para as mulheres que nunca utilizaram os cremes, os níveis de mercúrio inorgânico detetados na urina foram de 2 µg/L (Barr et al., 1972).

Para a deteção de metilmercúrio é possível a utilização de amostras de cabelo, pois uma vez incorporado o mercúrio no cabelo, este permanece inalterado (J. B. Nielsen & Andersen, 1991). Através do conhecimento da velocidade de crescimento do cabelo podemos inclusive saber há quanto tempo decorreu a exposição.

Outros potenciais biomarcadores de exposição incluem parâmetros de disfunção renal, efeitos neurológicos e aumento de porfirinas urinárias.



Figura 2: relativa a amostras utilizadas para detetar biomarcadores de exposição de mercúrio, com valores médios de níveis de concentração de mercúrio comumente encontrado em pessoas saudáveis nos EUA.

3.2 Chumbo

Os biomarcadores de exposição são medições dos níveis totais de chumbo em fluidos ou tecidos corporais, como sangue, osso ou urina. Os compostos de tetra-álquil chumbo também podem ser quantificados no ar expirado. Destes, o chumbo no sangue é o mais amplamente utilizado e é considerado o biomarcador mais fiável para uso clínico geral em saúde pública. Atualmente, a medição de chumbo no sangue é o teste de triagem de escolha para identificar crianças com níveis de concentração de chumbo no sangue elevados (CDC, 2012). A amostragem venosa de sangue é preferível à amostragem com sangue capilar, que apresenta um risco considerável de contaminação da superfície pelo chumbo do dedo se a limpeza adequada do dedo não for realizada. Em crianças, os níveis de concentração de chumbo no sangue maiores que o valor de referência do

chumbo no sangue identificam populações infantis de alto risco e áreas geográficas que mais necessitam de prevenção primária. Em 2012, o valor de referência foi definido como 5 µg/dL (CDC, 2012).

As relações de níveis de chumbo no sangue também variam com a idade como resultado da dependência da absorção gastrointestinal de chumbo variam com a dieta e o estado nutricional (Mushak, 2015). Um resultado prático das características acima de chumbo no sangue é que o chumbo no sangue pode mudar relativamente rapidamente (por exemplo, dias a semanas) em resposta a mudanças na exposição; assim, a concentração de chumbo no sangue pode ser influenciada pela variabilidade de curto prazo na exposição, que pode ter apenas efeitos menores na carga corporal total de chumbo. Uma única determinação de chumbo no sangue não pode distinguir entre exposição intermediária ou crônica de nível inferior e exposição aguda de nível superior. Da mesma forma, uma única medição pode falhar na detecção de uma exposição mais elevada que ocorreu (ou terminou) vários meses antes. As medições integradas no tempo de chumbo no sangue (CBLI) podem fornecer um meio de contabilizar alguns desses fatores e, assim, fornecer uma melhor caracterização da exposição a longo prazo (Armstrong et al., 1992; Chettle et al., 2014; Chuang et al., 2000; Hu, Shih, Rothenberg, & Schwartz, 2007). A correlação observada entre CBLI e concentrações de chumbo no osso da tíbia fornece evidências de suporte para isso (Hu et al., 2007).

O CDC considera que as crianças têm um nível elevado de chumbo se a quantidade de chumbo no sangue for de pelo menos 10 µg/dL (CDC, 2012).



Urina e Cabelo

- Menos fiáveis que as amostras de sangue



Osso e Dentes

- Indicador de exposição cumulativa
- Os dentes permitem uma amostra superficial, útil para verificar exposição excessiva em crianças



Sangue

- Mais fiável e utilizado
- Venoso é preferível ao capilar, evita contaminações tóxicas
- Valores máximos aconselhados pelo CDC: 5 µg/dL
- Valores médios em crianças de 1 a 5 anos são de 0,76 µg/L e em adultos com mais de 20 anos 0,92 µg/dL de chumbo, nos EUA

Figura 3: Relativa às amostras biológicas utilizadas para pesquisa de biomarcadores do chumbo.

3.3 Arsénio

Os níveis de concentrações de arsénio no sangue e na urina são comumente utilizados como biomarcadores de exposição recente ao arsénio. Já o cabelo e as unhas têm também sido utilizados como amostras biológicas para a deteção dos biomarcadores de arsénio, mas de exposição mais prolongada (até 12 meses) (ATSDR, 2007).

A medição de arsénio na urina é o método mais fiável para detetar exposições ao arsénio recentes e/ou agudas. A maioria dos testes mede a quantidade total de arsénio presente na urina. Por vezes, formas não prejudiciais de arsénio em alimentos como peixes e moluscos podem provocar resultados elevados, mesmo que não tenha havido exposição a uma forma tóxica de arsénio. Dessa forma, os laboratórios por vezes usam testes mais específicos para diferenciar o “arsénio de peixe” de outras formas tóxicas.

No entanto, a análise da urina não consegue detetar se houve exposição aguda ao arsénio há muito tempo atrás, pois a maioria do arsénio é eliminado do organismo num espaço de poucos dias.

As amostras de cabelos ou unhas permitem detetar se houve exposição a elevados níveis nos últimos 6 a 12 meses, no entanto essas amostras não são muito úteis para detetar exposições com níveis de concentração baixos. Na base da unha é possível detetar elevados níveis de concentração de arsénio até 14 dias após a morte (Lander, Hodge, & Crisp, 1965).

Os cabelos e as unhas mantêm maiores níveis de concentração por conterem queratina, um grupo de proteínas que contém ligações dissulfeto (Hopps, 1977). De entre estas amostras, o cabelo tem a vantagem de permitir uma colheita não invasiva com armazenamento da amostra mais fácil, no entanto tem um potencial de contaminação externa superior e a taxa de crescimento mais (Garland et al., 1993; Harkins, 2003).

Se elevados níveis de arsénio forem detetados, isso demonstra que houve exposição, mas, a menos que se saiba mais sobre quando ocorreu a exposição e durante quanto tempo, geralmente não é possível, através destas amostras, prever se haverá algum efeito prejudicial à saúde (ATSDR, 2007).

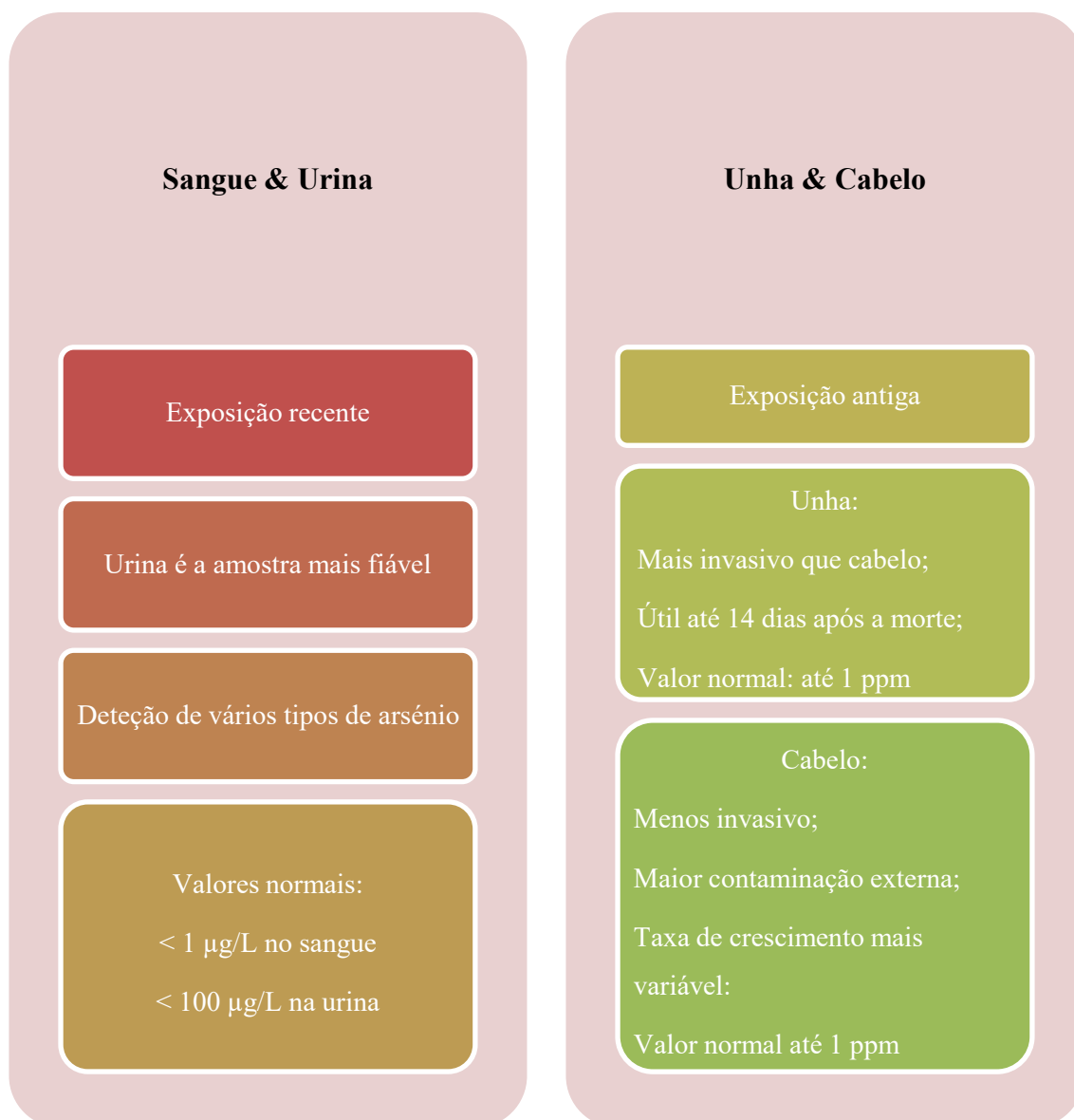


Figura 4: Relativa às amostras biológicas utilizadas para pesquisa de biomarcadores do arsénio, características e valores detetados em pessoas não expostas ao arsénio.

4 Regulamentação

União Europeia

Na UE, os metais pesados são substâncias proibidas, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1223/2009. Os regulamentos da UE proíbem os metais tanto na forma metálica, como qualquer outro composto feito a partir dela.

Os regulamentos europeus de segurança de *personal care products* (PCP)/cosméticos foram introduzidos em 1976 pela Diretiva Cosmética da UE, que é atualizada periodicamente (União Europeia, 2009). Em julho de 2013, o Regulamento (CE) n.º 1223/2009 substituiu a Diretiva 76/768 / CEE, a fim de tornar-se uniforme em todos os Estados-Membros da EU (União Europeia, 2009).

Os produtos cosméticos disponibilizados no mercado devem ser seguros para a saúde humana quando usados em condições de utilização expetáveis. O Regulamento (CE) n.º 1223/2009 permite a existência de vestígios da substância proibida em produtos cosméticos, apenas se essa quantidade vestigial for pequena o suficiente para ser tecnicamente inevitável, mesmo seguindo as GMP. Este permite vestígios, mas não fornece limites específicos. Sem um limite específico definido nos regulamentos da EU, para o que consideram um traço vestigial de metal pesado, os fabricantes precisam olhar para valores de orientação para garantir que cumprem a legislação. Assume-se o respeito das GMP quando o fabrico destes produtos cumpre as normas harmonizadas aplicáveis, cujas referências tenham sido publicadas no Jornal Oficial da União Europeia.

Na UE, a segurança dos cosméticos e dos respetivos ingredientes é da responsabilidade do fabricante. As pessoas responsáveis devem cooperar com as autoridades, se houver um pedido destas, em qualquer ação de modo a eliminar os riscos decorrentes da utilização de produtos cosméticos que tenham sido disponibilizados no mercado. Certos ingredientes, como filtros UV, conservantes, corantes e os corantes capilares exigem aprovação de modo a garantir a sua segurança antes da comercialização. Do mesmo

modo, os ingredientes proibidos constam num dos anexos da Diretiva (anexo II), enquanto as substâncias sujeitas a restrições estão listadas no anexo III.

Relativamente a produtos cosméticos importados, a pessoa responsável pelo produto cosmético colocado no mercado é o importador. Antes de colocar os produtos no mercado, a pessoa responsável (quer seja fabricante ou importador) deve certificar-se de que os produtos foram submetidos a uma avaliação da segurança (realizado por um especialista qualificado) com base nas informações relevantes e que foi estabelecido, nos termos do anexo I, um relatório de segurança dos produtos cosméticos (Pauwels, Dejaegher, & Heyden, 2009; Pauwels & Rogiers, 2004).

O anexo II da Diretiva Cosmética da EU, enumera mais de 1000 substâncias químicas que não podem ser utilizadas em produtos cosméticos, devido às suas propriedades toxicológicas. De acordo com o presente anexo, vários metais como o arsénio, mercúrio e o chumbo são proibidos em cosméticos, como ingredientes, porque não são considerados seguros (União Europeia, 2009).

Em 2001, o *Scientific Committee on Cosmetic and Non-Food Products For Consumers* emitiu o seu primeiro parecer sobre substâncias classificadas oficialmente como cancerígenas, mutagénicas ou tóxicas para a reprodução (CMR) e propôs a proibição do uso intencional em produtos cosméticos das substâncias CMR de categoria 1 ou 2 e substâncias com potencial semelhante (exceto substâncias cancerígenas apenas por inalação). O mesmo foi proposto para as substâncias CMR de categoria 3, a menos que se pudesse demonstrar que seus níveis não representavam uma ameaça à saúde do consumidor (Bocca et al., 2014).

Estados Unidos da América

A FDA possui duas listas de regulamentos que limitam o conteúdo metálico nos corantes:

- Uma lista de corantes isentos de certificação e permitidos para várias utilizações, sendo uma delas em cosméticos. O violeta de manganês, por exemplo, pode conter até 20, 3 e 1 ppm de chumbo, arsénio e mercúrio, respetivamente (CFR, 1977);

- Uma lista de corantes sujeitos a certificação e permitidos para várias utilizações, sendo uma delas em cosméticos. Os níveis de chumbo, arsénio e mercúrio no D&C Black No. 2, por exemplo, não devem exceder 10, 3 e 1 ppm, respetivamente (CFR, 2004).

A Lei de 1938 relativa aos Alimentos, Medicamentos e Cosméticos dos EUA designou a FDA dos EUA a agência responsável pela segurança dos PCP/cosméticos. As disposições desta lei garantem a adequação da rotulagem e pureza dos cosméticos comercializados nos EUA. A definição nos EUA de PCP/cosméticos é (relativamente diferente da definição encontrada na EU) “artigos a serem esfregados, derramados, borrifados ou aplicados de outra forma no corpo humano ou em qualquer parte dele para limpeza, embelezamento, promoção da atratividade ou alteração da aparência, e artigos destinados ao uso como componente de tais artigos, exceto que esse termo não deve incluir sabão” (FDA, 2007).

Os cosméticos propostos para importação nos Estados Unidos devem ser conformes com as leis e regulamentos da FDA, tal como os cosméticos produzidos internamente nos Estados Unidos. Alguns produtos considerados na UE como cosméticos, estão classificados pela FDA como medicamentos de venda livre, incluindo protetores solares, cremes dentais anti-cavidade, antitranspirantes, preparações anticapa, protetores de pele e fortificantes capilares (FDA, 2007). Protetores solares e antitranspirantes requerem testes clínicos adicionais para demonstrar eficácia. Os corantes cosméticos (com exceção dos corantes capilares) também são regulamentados pelas leis dos EUA e requerem aprovação da FDA, incluindo as cores certificadas e cores permitidas. Os corantes capilares estão isentos de acordo com os regulamentos, desde que determinados avisos e condições de teste de pré-uso (teste de sensibilização) estejam incluídos na etiqueta do produto. A segurança de todos os outros cosméticos ou PCP e os seus ingredientes é da responsabilidade do fabricante. Se um cosmético não for avaliado quanto à segurança pelo fabricante, este deve ter uma etiqueta de aviso a avisar que a segurança não foi comprovada.

As informações sobre formulações cosméticas *Voluntary Cosmetic Registration Program* estão disponíveis através da *Freedom of Information Act* da agência. A FDA também recolhe os dados de reclamações de consumidores e de médicos. Esta

informação pode posteriormente ser transmitida ao fabricante e ser também aproveitada para futuras investigações (Nohynek et al., 2010).

A FDA definiu o *kohl* como um corante e não há regulamentação que permita seu uso em cosméticos ou em quaisquer outros produtos regulamentados pela FDA (FDA, 2018). Tanto o chumbo como os seus compostos são ingredientes proibidos em cosméticos na Europa (União Europeia, 2009), mas as impurezas do chumbo podem ser encontradas nas matérias-primas ou incorporadas durante o processo de fabricação do cosmético. Materiais como ozocerite e ingredientes à base de petrolato podem ser outras fontes de chumbo. Os corantes, que por vezes são utilizados para a coloração dos batons, também contêm chumbo pelo que a FDA estabeleceu limites de chumbo em corantes em 20 µg/g (FDA, 2019). O Canadá usa um nível de concentração inferior de chumbo (10 µg/g) como limiar de segurança e considerou este um valor conservador e protetor para os consumidores, especialmente para os mais jovens (FDA, 2018; Health Canada, HC-SC, 2012).

Além desses limites, o CDC chegou a recomendar aos pais que evitassem utilizar cosméticos, que possam estar contaminados com chumbo, nos seus filhos (CDC, 2005).

Devido à toxicidade dos metais na saúde humana, o seu uso em produtos cosméticos é proibido ou restrito pelas regulamentações de muitos países. No entanto, é importante sublinhar que as concentrações permitidas de metais são especificadas individualmente e são diferentes para vários produtos e países (FDA, 2007, 2019; Health Canada, HC-SC, 2012; União Europeia, 2009).

Tabela 8: Corantes permitidos pela lei em vigor na UE, descritos de acordo com as cores correspondentes

Cor	Corantes
Branco	Alumínio, Sulfato de bário, Óxido de cloreto de Bismuto, Carbonato de cálcio, Sulfato de cálcio, Carbonato de magnésio, prata, nitrato de prata a 4 % (apenas para cobrir pestanas e sobrancelhas), dióxido de titânio e óxido de zinco
Verde	Óxido de crómio (III), Óxido de crómio (III), Hidróxido de crómio (III), Óxido de alumínio e Cobalto
Marrom	Cobre, Ouro, Prata
Laranja	Óxidos de Ferro
Vermelho	

Amarelo
Preto

Esta lei permite o uso de 25% de dióxido de titânio como filtro UV e cloreto de prata (na concentração de 0,004% em preparações prontas para utilização) depositados no dióxido de titânio como conservante em produtos cosméticos. A legislação da UE não permite a presença de outros metais ou respetivos compostos que possam ser usados como pigmentos devido às suas cores, por exemplo, óxido de chumbo (amarelo ou vermelho) e dióxido de chumbo (preto) (União Europeia, 2009). Como resultado da utilização de pigmentos à base de metal em cosméticos coloridos, as concentrações de metais (especialmente chumbo, crómio e ferro) em preparações desse tipo são maiores do que em outros produtos cosméticos (Al-Saleh, Shinwari, & Al-Amodi, 2009; Borowska & Brzóška, 2015; Omolaoye, Uzairu A, & Gimba C E, 2010).

Tabela 9: resumo dos metais e composto metálicos permitidos em cosméticos, compostos metálicos permitidos, mas sujeitos a restrições, corantes permitidos em cosméticos e filtros UV que constam no Regulamento nº1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009.

Regulamento nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009	
Metais e compostos metálicos permitidos em cosméticos	- Sb, As, Cd, Pb, Ni, Tl e seus compostos; - Sais de Bário (exceto pigmento branco, sulfato de bário); - Co e respetivos sais (exceto pigmento verde, óxido de alumínio cobalto) cobalto benzensulfonato; - Cr, ácido crómico e sais; - Sais de ouro; - Mercúrio e respetivos compostos (exceto 0,007% de tiomersal e 0,007% de sais fenilmercúricos utilizados em produtos para olhos e conservantes; - Se e compostos (exceto dissulfeto de selénio a 1% usado como composto em champô anticaspa); - Zr e compostos (exceto hidroxiclreto de alumínio e de zircónio hidratados, inscritos com o nº50 no anexo III e das lacas, dos pigmentos ou dos sais de zircónio de corantes).
Compostos metálicos sujeitos a restrições	- Sais de zinco solúveis em água a 1% (acetato de zinco, cloreto de zinco, gluconato de zinco, glutamato de zinco); - Fenolsulfonato de zinco a 6% (em desodorizantes,

	antitranspirantes e cremes adstringentes); • Piritona de zinco a 0,1% (em shampoo anticaspa); • Nitrato de prata a 4% (apenas em rímel e lápis de sobrancelha); • Cloreto de estrôncio hexa-hidratado a 2,1% (em shampoos e produtos faciais); • Cloreto de estrôncio hexa-hidratado a 3,5% e acetato de estrôncio hemi-hidratado a 3,5% (utilizado em produtos orais); • Hidróxido de estrôncio a 3,5% (utilizado para ajustar o pH em produtos depilatórios); • Peróxido de estrôncio a 4,5% (utilizado em produtos capilares de enxaguar)
Corantes permitidos em cosméticos	• Al, sulfato de hidróxido de alumínio, silicato de alumínio hidratado natural (com carbonatos de cálcio, magnésio ou ferro, hidróxido férrico, mica, areia quartzosa como impurezas), silicato de alumínio colorido com óxido férrico; • Sulfato de Bário; • Óxido de cloreto de bismuto; • Carbonato de cálcio e sulfato de cálcio; • Óxido de crômio (II), hidróxido de crômio (II); • Cu, Au, Ag; • Óxido de ferro vermelho, preto e amarelo; • Carbonato de Magnésio
Filtros UV permitidos nos cosméticos	• 25% de dióxido de titânio

5 Conclusão

É bastante evidente que os metais pesados se bioacumulam no organismo ao longo do tempo e que a aplicação contínua dos produtos cosméticos contaminados com estes (mesmo estando dentro dos limites autorizados) pode levar a uma bioacumulação e exposição significativas (Gao et al., 2014).

Os efeitos cumulativos, uma vez que os cosméticos são utilizados diariamente, ao longo da vida, podem ser perigosos para a saúde humana, pois estes não são metabolizáveis (Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014).

Os metais pesados são um dos principais contaminantes do nosso ambiente, exigindo por isso os limites necessários, pois há sempre impurezas que não são tecnicamente evitáveis. Consequentemente, o uso crónico de produtos cosméticos pode causar um aumento do nível de vestígios de metais no corpo, levando a que a definição de limite e tecnicamente evitáveis sejam bastante diferentes (Bocca et al., 2014) (Saidalavi et al., 2017).

Dada a complexa combinação de ingredientes existente em produtos cosméticos, não devemos descartar quaisquer interações sinérgicas, mecanismos de ação ou níveis de exposição que podem acontecer (Kroes, Renwick, & Feron, 2007). Um bom exemplo, relativo às interações sinérgicas, é o nível de penetração de arsénio e de níquel detetado num estudo. Neste, foi possível concluir que numa mistura química a penetração é significativamente maior, em comparação ao arsénio e níquel isoladamente (Turkall, Skowronski, Suh, & Abdel-Rahman, 2003). Num outro estudo, foi ainda possível verificar que a exposição conjunta de cádmio e arsénio provocou danos renais mais graves comparativamente à exposição isolada de cada metal (Nordberg et al., 2005).

Após a realização desta monografia, também foi possível concluir que uma das principais fontes de contaminação eram os corantes utilizados, podendo-se verificar inclusive que os níveis de concentração dos metais estavam relacionados com as cores escolhidas para cada cosmético (Iyabo Ouremi & Emmanuel Ayodele, 2014).

Apesar das estreitas margens de metais autorizadas quer na Europa, quer pela FDA, foi possível encontrar inúmeros cosméticos por todo o mundo com os níveis de concentração de metais muito acima dos limites estipulados, havendo assim muitos fabricantes a não respeitar a legislação. A remoção de metais pesados dos produtos de

cuidados pessoais após a fabricação não é possível. No entanto, se for feita uma seleção cuidadosa da matéria-prima, tendo em vista o conteúdo de metais pesados, é possível melhorar bastante a qualidade dos produtos (Ullah et al., 2017).

Foi possível também verificar através de inúmeros estudos, que não só havia muitos produtos, com os níveis de concentração de metais muito acima dos limites, como também produtos cosméticos com níveis de concentração muito inferiores ao estipulados internacionalmente. Estes resultados levam a concluir que os limites atuais podem ser desafiados a uma atualização, de modo a que estes sejam inferiores, visto que existem casos em que é conseguido atingir níveis de concentração muito inferiores aos máximos permitidos (Bocca et al., 2014). O mesmo desafio se aplica para produtos que sejam específicos para peles sensíveis.

6 Bibliografia

- Abernathy, C. O., Liu, Y. P., Longfellow, D., Aposhian, H. V., Beck, B., Fowler, B., ... Waalkes, M. (1999). Meeting on Arsenic: Health Effects, Mechanisms of Actions, and Research Issues, Hunt Valley, Maryland, 22-24 September 1997. *Environmental Health Perspectives*, 107(7), 593–597. <https://doi.org/10.1289/ehp.99107593>
- Al-Ashban, R. M., Aslam, M., & Shah, A. H. (2003). *Kohl (surma): a toxic traditional eye cosmetic study in Saudi Arabia*. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2003.05.001>
- Al-Saleh, I., & Al-Doush, I. (1997). MERCURY CONTENT IN SKIN-LIGHTENING CREAMS AND POTENTIAL HAZARDS TO THE HEALTH OF SAUDI WOMEN. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 51(2), 123–130. <https://doi.org/10.1080/009841097160113>
- Al-Saleh, I., & Al-Enazi, S. (2011). Trace metals in lipsticks. *Toxicological and Environmental Chemistry*. <https://doi.org/10.1080/02772248.2011.582040>
- Al-Saleh, I., Shinwari, N., & Al-Amodi, M. (2009). Accumulation of mercury in ovaries of mice after the application of skin-lightening creams. *Biological Trace Element Research*, 131(1), 43–54. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8341-x>
- Aldayel, O., Hefne, J., Alharbi, K., & Al-Ajyan, T. (2018). Heavy Metals Concentration in Facial Cosmetics. *Advances in Recycling & Waste Management*, 06(01), 1–9. <https://doi.org/10.4172/2475-7675.1000303>
- Alqadami, Ayoub A., Abdalla, M. A., Alothman, Z. A., & Omer, K. (2013). Application of solid phase extraction on multiwalled carbon nanotubes of some heavy metal ions to analysis of skin whitening cosmetics using ICP-AES. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(1), 361–374. <https://doi.org/10.3390/ijerph10010361>
- Alqadami, Ayoub Abdullah, Naushad, M., Abdalla, M. A., Khan, M. R., Alothman, Z. A., Wabaidur, S. M., & Ghfar, A. A. (2017). Determination of heavy metals in skin-whitening cosmetics using microwave digestion and inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *IET Nanobiotechnology*, 11(5), 597–603. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2016.0212>
- Armstrong, R., Chettle, D. R., Scott, M. C., Somervaille, L. J., Pendlington, M., Armstrong, R., ... Somervaille, L. J. (1992). Repeated measurements of tibia lead concentrations by in vivo x ray fluorescence in occupational exposure. In *British*

- Journal of Industrial Medicine* (Vol. 49).
- ATSDR. (1999). Toxicological Profile for Mercury. *Disponível Em* <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf>, (March). https://doi.org/10.1201/9781420061888_ch109
- ATSDR. (2007). Toxicological Profile for Arsenic. *Disponível Em* <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>, (August). <https://doi.org/10.1155/2013/286524>
- ATSDR. (2019). Toxicological Profile for Lead. *Disponível Em* <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>, (May). Retrieved from <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>
- Baranowska-dutkiewicz, B. (1982). Evaluation of the skin uptake of mercuric chloride in man. *Journal of Applied Toxicology*, 2(5), 223–225. <https://doi.org/10.1002/jat.2550020502>
- Barr, R. D., Rees, P. H., Cordy, P. E., Kungu, A., Woodger, B. A., & Cameron, H. M. (1972). Nephrotic Syndrome in Adult Africans in Nairobi. *British Medical Journal*, 2(5806), 131–134. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5806.131>
- Barry, P. S. 1. (1975). A comparison of concentrations of lead in human tissues1. In *British Journal of Industrial Medicine* (Vol. 32).
- Bernhoft, R. A. (2011). Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*. <https://doi.org/10.1155/2012/460508>
- Blayney, M. B., Winn, J. S., & Nierenberg, D. W. (1997). Handling dimethylmercury. In *Chemical & Engineering News* (Vol. 75). Retrieved from <http://pubs.acs.org/cen/safety/19970512.html>
- Bocca, B., Pino, A., Alimonti, A., & Forte, G. (2014). Toxic metals contained in cosmetics: A status report. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68(3), 447–467. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.02.003>
- Bolanowska, W., Piotrowski, J., & Garczynski, H. (1967). Triethyllead in the biological material in cases of acute tetraethyllead poisoning. *Archiv Fur Toxikologie*, 22(4), 278–282. <https://doi.org/10.1007/BF00577718>
- Borowska, S., & Brzóska, M. M. (2015). Metals in cosmetics: Implications for human health. *Journal of Applied Toxicology*, 35(6), 551–572. <https://doi.org/10.1002/jat.3129>
- Boscolo, P., & Carmignani, M. (1988). Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environmental Health Perspectives*, 78, 101–106.

- <https://doi.org/10.1289/ehp.8878101>
- Bress, W., & Bidanset, J. (1991). Percutaneous in vivo and in vitro absorption of lead. *Europepmc.Org*. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/1858297>
- Brune, D., & Edling, C. (1989). *Occupational hazards in the health professions*. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=c6VMb39VzYoC&oi=fnd&pg=PA2&dq=Gerhardsson+L,+Brune+DK.+1989.+Mercury+in+dentistry.+In:+Brune+DK,+Edling+C,+eds.+Occupational+hazards+in+the+health+professions.+Boca+Raton,+FL:+CRC+Press,+Inc.,+307-321.&ots=yOPzHWds2f&sig=AXpFYGh1Re9wONI330ySjcgcsiY>
- Carmignani, M., Boscolo, P., & Preziosi, P. (1988). Cardiovascular actions of lead in rats as related to the level of chronic exposure. *Archives of Toxicology*, 62(SUPPL. 12), 326–329. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73113-6_57
- Carr, D. S., Spangenberg, W. C., Chronley, K., & Meshri, D. T. (2004). Lead Compounds. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. <https://doi.org/10.1002/0471238961.1205010403011818.a01.pub2>
- CDC. (1998). Lead poisoning associated with imported candy and powdered food coloring--California and Michigan. *Ncbi.Nlm.Nih.Gov*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869075>
- CDC. (2005). *Preventing Lead Poisoning in Young Children*. Retrieved from <http://www.cdc.gov/nceh/lead/publications/primarypreventiondocument.pdf>
- CDC. (2012). *CDC Response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention Recommendations in "Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call of Primary Prevention" BACKGROUND*.
- Centeno, J., Tchounwou, P., & Patlolla, A. (2006). Environmental pathology and health effects of arsenic poisoning. *Books.Google.Com*. Retrieved from https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=izVjtgwO_8kC&oi=fnd&pg=PA311&dq=Centeno,+JA.%3B+Tchounwou,+PB.%3B+Patlolla,+AK.%3B+Mullick,+FG.%3B+Murakat,+L.%3B+Meza,+E.%3B+Gibb,+H.%3B+Longfellow,+D.%3B+Yedjou,+CG.+Environmental+pathology+and+health+effects+
- CFR. (1977). *21CFRx73.2775, Manganese violet*. Retrieved from https://www.ecfr.gov/cgi-bin/retrieveECFR?gp=&SID=4ee60f3c99d2e4ce5c4b65127983b1e6&mc=true&n=pt21.1.73&r=PART&ty=HTML#se21.1.73_12775

- CFR. (2004). 21CFR74.2052. 83(110), 26356–26359. Retrieved from https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?c=ecfr&SID=f348c5aa494f37155b43e87dfbeb74e9&rgn=div6&view=text&no-de=21:1.0.1.1.28.3&idno=21#se21.1.74_12052
- Chakraborti, T., Kim, K. A., Goldstein, G. G., & Bressler, J. P. (1999). Increased AP-1 DNA binding activity in PC12 cells treated with lead. *Journal of Neurochemistry*, 73(1), 187–194. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0730187.x>
- Chamberlain, A., Heard, M., Little, P., & Newton, D. (1978). *Investigations into lead from motor vehicles*. Retrieved from <https://trid.trb.org/view/142819>
- Chan, T. Y. K. (2011). Inorganic mercury poisoning associated with skin-lightening cosmetic products. *Clinical Toxicology*, 49(10), 886–891. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.626425>
- Chettle, D. R., Egden, L. M., Norman, G., Behinaein, S., Chettle, D. R., Egden, L. M., ... Stever, S. (2014). *The estimation of the rates of lead exchange between body compartments of smelter employees*. <https://doi.org/10.1039/c4em00032c>
- Chisvert, A., Sisternes, J., Balaguer, Á., & Salvador, A. (2010). A gas chromatography-mass spectrometric method to determine skin-whitening agents in cosmetic products. *Talanta*, 81(1–2), 530–536. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2009.12.037>
- Chuang, H.-Y., Schwartz, J., Tsai, S.-Y., Lee, M.-L. T., Wang, J.-D., Hu, H., ... Lee, M.-L. T. (2000). Vibration perception thresholds in workers with long term exposure to lead. *Environ Med*, 588(1). <https://doi.org/10.1136/oem.57.9.588>
- Davidson, A., Ryman, J., Sutherland, C. A., Milner, E. F., Kerby, R. C., Teindl, H., ... Bolt, H. M. (2014). Lead. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (pp. 1–55). https://doi.org/10.1002/14356007.a15_193.pub3
- FDA. (2007). 21 USC CHAPTER 9, SUBCHAPTER II: DEFINITIONS. Retrieved from <https://uscode.house.gov/view.xhtml?path=/prelim@title21/chapter9/subchapter2&edition=prelim>
- FDA. (2011). Cosmetic ingredients/material prohibited/restricted by FDA. <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/ProhibitedrestrictedbyFDA%2011-30-2011.Pdf>. Retrieved from <https://www.cir-safety.org/sites/default/files/prohibitedrestrictedbyFDA%2011-30-2011.pdf>
- FDA. (2018). *Kohl, Kajal, Al-Kahal, Surma, Tiro, Tozali, or Kwalli: By Any Name, Beware of Lead Poisoning*. Retrieved from

- <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-products/kohl-kajal-al-kahal-surma-tiro-tozali-or-kwalli-any-name-beware-lead-poisoning>
- FDA. (2019). *Color Additives and Cosmetics: Fact Sheet*. Retrieved from <https://www.fda.gov/industry/color-additives-specific-products/color-additives-and-cosmetics-fact-sheet>
- Flora, G., Gupta, D., Tiwari, A., & Tech, M. (2012). *Toxicity of lead: A review with recent updates*. <https://doi.org/10.2478/v10102-012-0009-2>
- Gao, P., Liu, S., Zhang, Z., Meng, P., Lin, N., Lu, B., ... Xing, B. (2014). Health impact of bioaccessible metal in lip cosmetics to female college students and career women, northeast of China. *Environmental Pollution*, 197, 214–220. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.11.006>
- Garland, M., Steven Morris, J., Rosner, B. A., Stampfer, M. J., Spate, V. L., Baskett, C. J., ... Hi, D. I. (1993). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 493 *Toenail Trace Element Levels as Biomarkers: Reproducibility over a 6-Year Period1* (Vol. 2).
- Garza, A., Vega, R., & Monitor. (2006). Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Medscimonit.Com*. Retrieved from <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/447121/new/1/act/3>
- George Cherian, M. (1978). Radioactive mercury distribution in biological fluids and excretion in human subjects after inhalation of mercury vapor. *Archives of Environmental Health*, 33(3), 109–114. <https://doi.org/10.1080/00039896.1978.10667318>
- Graeme, K. A., & Pollack, C. V. (1998). Heavy metal toxicity, part I: Arsenic and mercury. *Journal of Emergency Medicine*, 16(1), 45–56. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(97\)00241-2](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(97)00241-2)
- Guha Mazumder, D. N. (2008). Chronic arsenic toxicity & human health. *Indian Journal of Medical Research*, Vol. 128, pp. 436–447.
- Harkins, D. (2003). *Hair analysis: exploring the state of the science*. <https://doi.org/10.1289/ehp.5842>
- Haynes, W. (2014). *CRC handbook of chemistry and physics*. Retrieved from <https://content.taylorfrancis.com/books/download?dac=C2015-0-63087-4&isbn=9781482208689&format=googlePreviewPdf>
- Health Canada, HC-SC. (2012). Guidance on Heavy Metal Impurities in Cosmetics. *J. Cosmet. Sci.*, (63), 159.163. Retrieved from <http://www.hc-sc.gc.ca/cps->

- spc/pubs/indust/ heavy_metals-metaux_lourds/index-eng.php
- Ho, Y. Bin, Abdullah, N. H., Hamsan, H., & Tan, E. S. S. (2017). Mercury contamination in facial skin lightening creams and its health risks to user. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.05.018>
- Hopps, H. (1977). The biologic bases for using hair and nail for analyses of trace elements. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0048969777900183>
- Hu, H., Shih, R., Rothenberg, S., & Schwartz, B. S. (2007). The Epidemiology of Lead Toxicity in Adults: Measuring Dose and Consideration of Other Methodologic Issues. *Environmental Health Perspectives*, 115(3), 455–462. <https://doi.org/10.1289/ehp.9783>
- Hughes, J. P., Poljssar And, L., Van, G., & Hughes, B. (1988). Evaluation and Synthesis of Health Effects Studies of Communities Surrounding Arsenic Producing Industries. In *International Journal of Epidemiology* © *International Epidemiological Association* (Vol. 17). Retrieved from <http://ije.oxfordjournals.org/>
- Hursh, J. B., Clarkson, T. W., Miles, E. F., & Goldsmith, L. A. (1989). Percutaneous absorption of mercury vapor by man. *Archives of Environmental Health*, 44(2), 120–127. <https://doi.org/10.1080/00039896.1989.9934385>
- Iyabo Ouremi, O., & Emmanuel Ayodele, O. (2014). Lipsticks and Nail Polishes: Potential Sources of Heavy Metal in Human Body. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*.
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60–72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>
- Kang-Yum, E., & Oransky, S. H. (1992). Chinese patent medicine as a potential source of mercury poisoning. *Veterinary and Human Toxicology*, 34(3), 235–238. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1609495>
- Kehoe, R. (1987). Studies of lead administration and elimination in adult volunteers under natural and experimentally induced conditions over extended periods of time. *Food and Chemical Toxicology*. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/3609981>
- Klaassen, C., & Shoeman, D. (1974). Biliary excretion of lead in rats rabbits, and dogs.

- Elsevier. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0041008X7490115X>
- Kroes, R., Renwick, A., & Feron, V. (2007). Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. Elsevier. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691507002207>
- Kushwaha, P. P., Maurya, S., & Kumar, S. (2019). *Toxicity of Heavy Metals on Health and their Microbial Remediation in Environment*. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/334284279>
- Kyle, R. A., & Pease, G. L. (1965). HEMATOLOGIC ASPECTS OF ARSENIC INTOXICATION. *The New England Journal of Medicine*, 273, 18–23. <https://doi.org/10.1056/NEJM196507012730104>
- Lander, H., Hodge, P. R., & Crisp, C. S. (1965). ARSENIC IN THE HAIR AND NAILS: ITS SIGNIFICANCE IN ACUTE ARSENICAL POISONING. *Journal of Forensic Medicine*, 12, 52–67. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14328680>
- Lidsky, T. I., & Schneider, J. S. (2003). *Lead neurotoxicity in children: basic mechanisms and clinical correlates*. <https://doi.org/10.1093/brain/awg014>
- Lim, D. S., Roh, T. H., Kim, M. K., Kwon, Y. C., Choi, S. M., Kwack, S. J., ... Lee, B. M. (2018). Non-cancer, cancer, and dermal sensitization risk assessment of heavy metals in cosmetics. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 81(11), 432–452. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1451191>
- Lindstedt, G., Gottberg, I., & Holmgren, B. (1979). Individual mercury exposure of chloralkali workers and its relation to blood and urinary mercury levels. *JSTOR*. Retrieved from <https://www.jstor.org/stable/40964759>
- Loretz, L., Api, A. M., Barraja, L., Burdick, J., Davis, D. A., Dressler, W., ... Vater, S. (2006). Exposure data for personal care products: Hairspray, spray perfume, liquid foundation, shampoo, body wash, and solid antiperspirant. *Food and Chemical Toxicology*, 44(12), 2008–2018. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.06.029>
- Lugo, G., Cassady, G., & Palmisano, P. (1969). Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death. *Diseases of Children*. Retrieved from <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/503000>
- Mahé, A., Ly, F., & Perret, J. L. (2005). Systemic complications of the cosmetic use of skin-bleaching products. *International Journal of Dermatology*, 44(SUPPL. 1),

- 37–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02810.x>
- Malvandi, H., & Sancholi, F. (2018). Assessments of some metals contamination in lipsticks and their associated health risks to lipstick consumers in Iran. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190(11). <https://doi.org/10.1007/s10661-018-7065-9>
- Martin, S., & Griswold, P. (2009). *Human Health Effects of Heavy Metals*. Retrieved from https://www.academia.edu/download/52927816/weres_2.pdf
- Martin, Sabine, & Griswold, W. (2019). Human Health Effects of Heavy Metals. *Environmental Science and Technology Briefs for Citizens*, (15), 1–6. <https://doi.org/10.1515/secm-2014-0078>
- Mathew, B. B., Tiwari, A., & Jatawa, S. K. (2011). Free Radicals and Antioxidants: A Review. *Journal of Pharmacy Research*, 4(12), 4340–4343. Retrieved from www.jpronline.info
- McKelvey, W., Jeffery, N., Clark, N., Kass, D., & Parsons, P. J. (2011a). Population-based inorganic mercury biomonitoring and the identification of skin care products as a source of exposure in New York City. *Environmental Health Perspectives*, 119(2), 203–209. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002396>
- McKelvey, W., Jeffery, N., Clark, N., Kass, D., & Parsons, P. J. (2011b). Population-based inorganic mercury biomonitoring and the identification of skin care products as a source of exposure in New York City. *Environmental Health Perspectives*, 119(2), 203–209. <https://doi.org/10.1289/ehp.1002396>
- Michael S, G., & Williams, C. R. (1988). Arsenic Poisoning. *THE WESTERN JOURNAL OF MEDICINE*.
- Mielke, H. W., Dugas, D., Mielke, P. W., Smith, K. S., Smith, S. L., & Gonzales, C. R. (1997). Associations between soil lead and childhood blood lead in urban New Orleans and rural Lafourche Parish of Louisiana. *Environmental Health Perspectives*, 105(9), 950–954. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105950>
- Moore, M., & Meredith, P. (1980). The percutaneous absorption of lead-203 in humans from cosmetic preparations containing lead acetate, as assessed by whole-body counting and other techniques. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0015626480901972>
- Murphy, T., Slotton, D. G., Irvine, K., Sukontason, K., & Goldman, C. R. (2009). Mercury Contamination of skin whiteners in cambodia. *Human and Ecological Risk Assessment*, 15(6), 1286–1303. <https://doi.org/10.1080/10807030903306877>

- Mushak, P. (2015). Gastro-Intestinal Absorption of Lead in Children and Adults: Overview of Biological and Biophysico-Chemical Aspects. Retrieved November 28, 2019, from https://scholar.google.com/scholar?hl=en&as_sdt=0%2C5&q=Mushak+P.+1991.+Gastro-intestinal+absorption+of+lead+in+children+and+adults%3A+Overview+of+biological+and+biophysico-chemical+aspects.+Chem+Spec+Bioavail+3%283-4%29%3A87-104.&btnG=
- Naleway, C., Chou, H. -N, Muller, T., Dabney, J., Roxe, D., & Siddiqui, F. (1991). On-site Screening for Urinary Hg Concentrations and Correlation with Glomerular and Renal Tubular Function. *Journal of Public Health Dentistry*, 51(1), 12–17. <https://doi.org/10.1111/j.1752-7325.1991.tb02169.x>
- NAS/NRC. (1989). *Biologic markers in reproductive toxicology*. Retrieved from <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=i5cfhLLX9HwC&oi=fnd&pg=PT25&dq=Biological+markers+in+reproductive+toxicology.+National+Research+Council.+Board+of+Environmental+Studies+and+Toxicology&ots=8AZHsAI-bg&sig=S2tsUK3mY9O1qzrmCvaSv3mt6Rk>
- Needleman, H. (2004). LEAD POISONING. *Annu. Rev. Med*, 55, 209–231. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.55.091902.103653>
- Nielsen, J. B., & Andersen, O. (1991). Methyl Mercuric Chloride Toxicokinetics in Mice. II: Sexual Differences in Whole-Body Retention and Deposition in Blood, Hair, Skin, Muscles and Fat. *Pharmacology & Toxicology*, 68(3), 208–211. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1991.tb01224.x>
- Nielsen, T., & Jensen, K. (1978). Organic lead in normal human brains. *Nature.Com*. Retrieved from <https://www.nature.com/articles/274602a0>
- Nnorom, I. C., & Oji-Nnorom C G. (2005). Trace metal contents of facial (make-up) cosmetics commonly used in Nigeria. *African Journal of Biotechnology*, 4(10), 1133–1138. Retrieved from <http://www.academicjournals.org/AJB>
- Nohynek, G. J., Antignac, E., Re, T., & Toutain, H. (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243(2), 239–259. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.001>
- Nordberg, G., Jin, T., Hong, F., Zhang, A., Pharmacology, J. B.-... A., & 2005, U. (2005). Biomarkers of cadmium and arsenic interactions. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X05001018>

- Omolaoye, *, Uzairu A, & Gimba C E. (2010). Heavy metal assessment of some eye shadow products imported into Nigeria from China. In *Scholars Research Library Archives of Applied Science Research* (Vol. 2). Retrieved from www.scholarsresearchlibrary.com
- Pauwels, M., Dejaegher, B., & Heyden, Y. Vander. (2009). Critical analysis of the SCCNFP/SCCP safety assessment of cosmetic ingredients (2000–2006). *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691509000398>
- Pauwels, M., & Rogiers, V. (2004). Safety evaluation of cosmetics in the EU: reality and challenges for the toxicologist. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037842740400089X>
- Peregrino, C. P., Moreno, M. V., Miranda, S. V., Rubio, A. D., & Leal, L. O. (2011). Mercury levels in locally manufactured Mexican skin-lightening creams. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 8(6), 2516–2523. <https://doi.org/10.3390/ijerph8062516>
- Pillay, V. (2013). *Modern medical toxicology*. Retrieved from <http://eprints.manipal.edu/id/eprint/136864>
- Rabinowrrz, M. B., Wetherill, G. W., & Kopple, J. D. (1976). *Kinetic Analysis of Lead Metabolism in Healthy Humans*.
- Rosa, C. De, Johnson, B., & Fay, M. (1996). Public health implications of hazardous waste sites: findings, assessment and research. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691597000847>
- Rousselot, P., Labaume, S., Marolleau, J.-P., Larghero, J., Noguera, M.-H., Brouet, J.-C., & Femand, J.-P. (1999). Arsenic Trioxide and Melarsoprol Induce Apoptosis in Plasma Cell Lines and in Plasma Cells from Myeloma Patients 1. In *CANCER RESEARCH* (Vol. 59).
- Ruiz, L. R., Velhamizar, R., Soffener, T., Oliveira, B. De, Bernardes, P., Abud, M., ... Filho, Z. (2019). *iMedPub Journals Investigation of the Presence of Heavy Metals and Other Contaminants in Labor Cosmetics and their Health Risks in General*. 3–5.
- Saadatzadeh, A., Afzalan, S., Zadehdabagh, R., Tishezan, L., Najafi, N., Seyedtabib, M., & Noori, S. M. A. (2019). Determination of heavy metals (lead, cadmium, arsenic, and mercury) in authorized and unauthorized cosmetics. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 38(3), 207–211.

- <https://doi.org/10.1080/15569527.2019.1590389>
- Saidalavi, R., A., H., B., K. K., K., L. P., & Adake, P. (2017). Analysis of lead and arsenic in cosmetics and assessment of students awareness about cosmetic toxicity. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20172235>
- Singh, H. P., Batish, D. R., Kohli, R. K., & Arora, K. (2007). Arsenic-induced root growth inhibition in mung bean (*Phaseolus aureus* Roxb.) is due to oxidative stress resulting from enhanced lipid peroxidation. *Plant Growth Regulation*, 53(1), 65–73. <https://doi.org/10.1007/s10725-007-9205-z>
- Smith, A., & Lingas, E. (2000). Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bulletin of the World Health*. Retrieved from <https://www.scielosp.org/article/bwho/2000.v78n9/1093-1103/en/>
- Tchounwou, P. (1999). Development of Public Health Advisories for Arsenic in Drinking Water. *Reviews on Environmental Health*. Retrieved from <https://www.degruyter.com/view/j/reveh.1999.14.4/reveh.1999.14.4.211/reveh.1999.14.4.211.xml>
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2013). Molecular, clinical and environmental toxicology: v.2: Clinical toxicology. *Choice Reviews Online*, 47(10), 47-5683-47-5683. <https://doi.org/10.5860/choice.47-5683>
- Turkall, R. M., Skowronski, G. A., Suh, D. H., & Abdel-Rahman, M. S. (2003). EFFECT OF A CHEMICAL MIXTURE ON DERMAL PENETRATION OF ARSENIC AND NICKEL IN MALE PIG IN VITRO. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 66(7), 647–655. <https://doi.org/10.1080/15287390309353772>
- Ullah, H., Noreen, S., Fozia, Rehman, A., Waseem, A., Zubair, S., ... Ahmad, I. (2017). Comparative study of heavy metals content in cosmetic products of different countries marketed in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(1), 10–18. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2013.09.021>
- União Europeia. (2009). Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009 relativo aos produtos cosméticos. *Jornal Oficial Da União Europeia*, L342(59).
- Vaziri, N. D., Upham, T., & Barton, C. H. (1980). Hemodialysis clearance of arsenic. *Clinical Toxicology*, 17(3), 451–456. <https://doi.org/10.3109/15563658008989995>
- Vij, K. (2011). *Textbook of forensic medicine and toxicology: principles and practice*,

- 5/e. Retrieved from https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=pOd2EVL5xAwC&oi=fnd&pg=PA3&dq=Vij+K.+Text+book+of+Forensic+Medicine+and+Toxicology,+Principles+and+Practice.+5th+Ed.+Elseiver,+India%3B+2011&ots=6q9LnC6231&sig=yEFb7xgwEaNkGdc1aB6EpWt_u5g
- Vural, N., & Duydu, Y. (1995). Biological monitoring of lead in workers exposed to tetraethyllead. *Elsevier*. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0048969795046766>
- Wade, M., Davis, B., Carlisle, J., & Klein, A. (1993). Environmental transformation of toxic metals. *Occupational Medicine*. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/8272980>
- Wadhwa, N., Mathew, B. B., Jatawa, S. K., & Tiwari, A. (2012). Lipid peroxidation: mechanism, models and significance. *International Journal of Current Science*, 3, 11–17. Retrieved from <https://www.researchgate.net/publication/262176367>
- Wang, L., & Zhang, H. (2015). Mercury content in marketed cosmetics: Analytical survey in Shijiazhuang, China. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 34(4), 322–326. <https://doi.org/10.3109/15569527.2014.994123>
- Warkany, J., & Hubbard, D. M. (1953). Acrodynia and mercury. *The Journal of Pediatrics*, 42(3), 365–386. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(53\)80195-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(53)80195-2)
- WHO. (2003). *ELEMENTAL MERCURY AND INORGANIC MERCURY COMPOUNDS: HUMAN HEALTH ASPECTS*. Retrieved from <http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad50.pdf>
- Winship, K. (1984). Toxicity of inorganic arsenic salts. *Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning*. Retrieved from <https://europepmc.org/abstract/med/6397979>
- Yedjou, C. G., & Tchounwou, P. B. (2007). In-vitro cytotoxic and genotoxic effects of arsenic trioxide on human leukemia (HL-60) cells using the MTT and alkaline single cell gel electrophoresis (Comet) assays. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 301(1–2), 123–130. <https://doi.org/10.1007/s11010-006-9403-4>
- Yu, S., Liao, W. T., Lee, C. H., Chai, C. Y., Yu, C. L., & Yu, H. S. (2018, November 1). Immunological dysfunction in chronic arsenic exposure: From subclinical condition to skin cancer. *Journal of Dermatology*, Vol. 45, pp. 1271–1277. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14620>
- Zakaria, A., & Ho, Y. Bin. (2015). Heavy metals contamination in lipsticks and their associated health risks to lipstick consumers. *Regulatory Toxicology and*

Pharmacology. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.07.005>

Zalups, R. K. (2000). *Molecular Interactions with Mercury in the Kidney*. Retrieved from <http://www.pharmrev.org>

Zhang, W., Zhang, G. G., He, H. Z., & Bolt, H. M. (1994). Early health effects and biological monitoring in persons occupationally exposed to tetraethyl lead. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 65(6), 395–399. <https://doi.org/10.1007/BF00383250>