



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALINE SAVICKI

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE PRODUTOS COSMÉTICOS: UM ESTUDO  
SOBRE A PROTEÇÃO DA SAÚDE DO CONSUMIDOR

CURITIBA

2023

ALINE SAVICKI

AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE PRODUTOS COSMÉTICOS: UM ESTUDO  
SOBRE A PROTEÇÃO DA SAÚDE DO CONSUMIDOR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia, setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Rilton Alves de Freitas.  
Coorientadora: M.Sc Natalia de Albuquerque Vita

CURITIBA  
2023

**RESUMO**

O estudo da segurança de cosméticos visa assegurar que os produtos aplicados à pele ou cabelo não causem danos à saúde, protegendo os consumidores através da prevenção de reações cutâneas adversas, como irritações e alergias. Também, as agências reguladoras governamentais exigem testes de segurança para garantir que os produtos cosméticos cumpram padrões rigorosos de segurança. Em uma outra perspectiva, a segurança de produtos cosméticos também aborda a sustentabilidade, incentivando o uso responsável de ingredientes e embalagens, bem como incentiva a indústria a inovar de maneira responsável, criando produtos mais seguros e eficazes, primando pela informação ao consumidor e reforçando a responsabilidade social da corporação. Assim, este trabalho de conclusão de curso aborda a avaliação de segurança de cosméticos, com o objetivo de discorrer sobre os procedimentos de avaliação de segurança adotados pela indústria cosmética e pelas agências regulatórias, a fim de proteger a saúde dos consumidores. Serão discutidos os critérios utilizados para identificar ingredientes sensibilizantes, os métodos de teste empregados e as estratégias para minimizar o risco de reações adversas. O estudo baseia-se em uma revisão de literatura narrativa atualizada, incluindo pesquisas científicas em bases de dados como *Science Direct* e *Scopus* com enfoque nos últimos 30 anos, regulamentações atuais e diretrizes relevantes.

Palavras-chave: Cosméticos. Segurança. Avaliação.

**ABSTRACT**

The study of cosmetic safety aims to ensure that products applied to the skin or hair do not cause harm to health, protecting consumers by preventing adverse skin reactions, such as irritations and allergies. Government regulatory agencies also require safety testing to ensure that cosmetic products meet rigorous safety standards. From another perspective, the safety of cosmetic products also addresses sustainability, encouraging the responsible use of ingredients and packaging, as well as urging the industry to innovate responsibly, creating safer and more effective products, prioritizing consumer information, and reinforcing corporate social responsibility. Therefore, this thesis addresses the safety assessment of cosmetics, aiming to discuss the safety assessment procedures adopted by the cosmetic industry and regulatory agencies to protect consumers' health. The criteria used to identify sensitizing ingredients, the testing methods employed, and strategies to minimize the risk of adverse reactions will be discussed. The study is based on an updated narrative literature review, including scientific research from databases such as Science Direct and Scopus, focusing on the last 30 years. It also incorporates current regulations and relevant guidelines.

Keywords: Cosmetics. Safety. Assessment.

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	1
1.1	HISTÓRICO DOS COSMÉTICOS .....	1
1.2	DEFINIÇÃO E ASPECTOS LEGAIS .....	2
2	ANATOMOFISIOLOGIA DA PELE .....	5
2.1	EPIDERME .....	5
2.2	DERME.....	8
2.3	HIPODERME .....	8
2.4	SISTEMA IMUNOLÓGICO NA PELE.....	9
2.4.1	A resposta imune no processo de irritação cutânea.....	10
2.4.2	A resposta imune no processo de sensibilização cutânea .....	121
2.5	MINIMIZAÇÃO DO RISCO COSMÉTICO NA EXPOSIÇÃO CUTÂNEA.....	12
3	O PAPEL DA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE PRODUTOS NA PROTEÇÃO AO CONSUMIDOR .....	15
3.1	AVALIAÇÕES PRÉVIAS DA FORMULAÇÃO .....	15
3.2	ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS.....	20
3.2.1	Metodologias <i>in vivo</i> .....	20
3.2.2	Metodologias <i>in vitro</i> .....	23
3.2.3	Metodologias <i>in silico</i> .....	25
3.2.4	Novas Metodologias de Abordagem e Avaliação de Riscos de Próxima Geração .....	27
3.3	ENSAIOS CLÍNICOS .....	28
3.3.1	Testes de compatibilidade cutânea .....	29
3.3.2	Testes de aceitabilidade cutânea.....	30
3.4	COMPROVAÇÃO DE SEGURANÇA PARA PÚBLICOS-ALVO ESPECÍFICOS E DE ATRIBUTOS DE ROTULAGEM .....	30
3.4.1	Hipoalergênico .....	30
3.4.2	Pele sensível .....	30

3.4.3	Produtos destinados ao público infantil.....	33
4	UMA VISÃO DE MERCADO SOBRE AS TENDÊNCIAS EMERGENTES EM SEGURANÇA DE PRODUTOS COSMÉTICOS.....	35
4.1	PRODUTOS DE CUIDADOS PESSOAIS.....	354
4.2	PRODUTOS DE MAQUIAGEM.....	37
4.3	PRODUTOS DE PERFUMARIA.....	398
5	INGREDIENTES POTENCIALMENTE SENSIBILIZANTES.....	40
5.1	CONSERVANTES.....	40
5.2	TENSOATIVOS.....	443
5.3	FILTROS UV.....	466
5.4	CORANTES E PIGMENTOS.....	487
5.5	FRAGRÂNCIAS.....	50
6	PROPOSTAS DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS.....	54
6.1	LOÇÃO CORPORAL HIDRATANTE.....	543
6.2	DESODORANTE EM CREME.....	576
6.3	BALM LABIAL.....	587
7	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	60
8	CONCLUSÃO.....	63
	REFERÊNCIAS.....	654

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 HISTÓRICO DOS COSMÉTICOS

Ao analisar a história da humanidade desde o seu início, é difícil datar com precisão quando os primeiros cosméticos foram criados e utilizados pelo homem. Porém, escavações arqueológicas podem confirmar que os cosméticos são utilizados até mesmo antes da idade da pedra, mesmo que o intuito principal naquela época não fosse a melhora do aspecto físico e sim a utilização para pintar o rosto e o corpo em rituais da cultura humana. Em achados pré-históricos encontraram a presença de maquiagem na forma de lápis e outros artefatos para colorir o rosto, sendo estes os primeiros registros da aparição dos cosméticos (LOPES et al., 2017; MITSUI, 1997).

Além do uso para fins ritualísticos, também é citado a utilização de argilas, bálsamos e óleos para a proteção contra o ressecamento pelo frio intenso, queimaduras pela exposição ao sol e a proteção da pele contra insetos pelas sociedades mais antigas (MITSUI, 1997).

No Egito Antigo, previamente a 10.000 a.C., há o relato de homens e mulheres aplicando óleos aromatizados para garantir a limpeza e suavidade da pele, além de mascarar odores pungentes do corpo. Os egípcios naquela época já tinham o costume de colorir os lábios e as bochechas com uma mistura de ocre vermelho com água, junto do uso do *Kohl*, um pó negro feito de antimônio, amêndoas queimadas, chumbo, cobre oxidado, cinzas e outros compostos, utilizado para delinear os olhos e as sobrancelhas, aplicado com o auxílio de pequenos gravetos. Além disso, utilizava-se de mirra, alecrim, lavanda, camomila e outras plantas aromáticas para fabricar perfumes e embeber as faixas que envolviam as múmias (CHAUDHRI et al., 2009).

No período do Renascimento, fragrâncias e cosméticos começaram a ser amplamente utilizados, apesar de cores fortes não serem costumeiras nessa época. Foi a partir de 1755 que o costume de utilizar banhos de imersão, pó facial perfumado e cores vibrantes nos lábios e bochechas tornou-se uma realidade. Essas mudanças ao longo dos períodos históricos refletem as diferentes concepções de beleza e as normas sociais prevalentes em cada época,

demonstrando a evolução dos hábitos de consumo de cosméticos ao longo do tempo (LOPES et al., 2017).

No panorama contemporâneo, a indústria cosmética demonstra uma extensa importância em diversos países, devido à geração de empregos e utilização de recursos presentes no bioma do país, contribuindo para a pesquisa de novos ativos e ingredientes (GALEMBECK, 2011).

Devido às suas funções, os cosméticos desempenham um papel fundamental na sociedade contemporânea, influenciando a forma como as pessoas se apresentam e se relacionam com sua aparência pessoal. Além de promoverem o cuidado e higiene, os cosméticos também têm um impacto significativo na autoestima, confiança e bem-estar dos indivíduos. Através da utilização de produtos cosméticos, as pessoas buscam expressar sua identidade, realçar sua beleza e sentir-se bem consigo mesmas (SANTOS et al., 2021).

## 1.2 DEFINIÇÃO E ASPECTOS LEGAIS

O termo “cosmético” abrange uma ampla variedade de produtos que são utilizados para o cuidado e embelezamento do corpo humano, incluindo a pele, cabelos, unhas, lábios, entre outros. Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na RDC Nº 752, de 19 de setembro de 2022, que dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, os cosméticos são definidos como:

Preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Ao observar as definições por outros países, a legislação americana por meio da Lei Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos (*FD&C Act*) define os cosméticos como artigos destinados a serem friccionados, derramados, espalhados ou pulverizados sobre o corpo humano para limpar, embelezar, promover a atratividade ou alterar a aparência. Essa definição inclui diversos produtos, como hidratantes para a pele, perfumes, batons, esmaltes, maquiagem

para os olhos e o rosto, shampoos, tinturas capilares e desodorantes. Embora as definições sejam semelhantes à legislação brasileira, a classificação de produtos, como protetores solares, pode variar. Enquanto no Brasil, os protetores solares são considerados cosméticos, nos Estados Unidos, eles são regulamentados como medicamentos. Essas distinções resultam em diferentes requisitos regulatórios para cosméticos e medicamentos nos Estados Unidos (CFR, 2023).

Adicionalmente, a produção, comercialização e uso de cosméticos são regulamentados por órgãos competentes em cada país. No Brasil, a ANVISA é responsável pela regulamentação dos cosméticos, estabelecendo requisitos técnicos, critérios de segurança, rotulagem e registro desses produtos. O objetivo dessas regulamentações é garantir a segurança e eficácia dos cosméticos disponíveis no mercado, protegendo a saúde dos consumidores (BRASIL, 2022).

De acordo com a RDC N° 752, de 19 de setembro de 2022, os produtos cosméticos são classificados em dois graus. Produtos de Grau I são aqueles que têm propriedades básicas ou elementares, ou seja, possuem composição simples e com baixo potencial de causar risco ao consumidor. Portanto, não necessitam de informações detalhadas sobre como usar ou quais restrições de uso, devido à natureza intrínseca do produto. Por outro lado, produtos de Grau II são aqueles que possuem indicações específicas e exigem comprovação de segurança e eficácia, juntamente com informações detalhadas sobre seu uso e possíveis restrições. A classificação em um desses graus depende das características do produto, conforme listadas nas "Listas de Grupos de Produtos" no Anexo I da resolução (BRASIL, 2020; CHORILLI; SCARPA; CORRÊA, 2007).

Dentre os requisitos estabelecidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária para registro de cosméticos encontra-se a comprovação da segurança dos produtos. Independentemente do nível de risco apresentado por um produto cosmético é fundamental que ele seja seguro. A segurança de cosméticos é definida como a ausência razoável de risco de lesão significativa em condições de uso previsíveis. Isso significa que a segurança é avaliada com base na probabilidade de o produto não causar danos significativos. A preocupação com a segurança dos cosméticos é crucial para garantir a proteção e o bem-estar dos consumidores durante o uso desses produtos (BRASIL, 2022; CHORILLI, 2007).

Dessa forma, o objetivo deste trabalho é discorrer a respeito do processo de avaliação de segurança de produtos cosméticos, abordando sobre metodologias de

avaliação de segurança, ingredientes sensibilizantes, tendências de mercado e os principais órgãos regulamentadores.

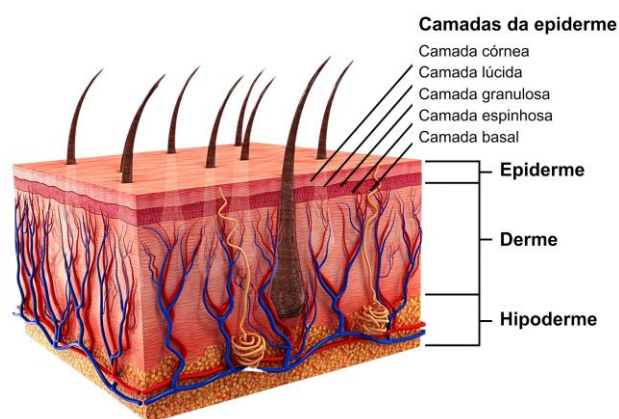
## 2 ANATOMOFISIOLOGIA DA PELE

A pele, o maior órgão do corpo humano, faz parte do sistema tegumentar e, juntamente com seus apêndices, incluindo unhas, cabelo, terminações nervosas, glândulas sebáceas e sudoríparas, trabalha em conjunto para captar as interações do organismo com o ambiente externo e desempenhar funções vitais relacionadas à proteção, regulação térmica, percepção sensorial e lubrificação da pele (HILL; OWENS, 2017; LANIGAN et al., 2010; JIN et al., 2021).

É o principal órgão do sistema tegumentar, onde a pele atua como uma barreira protetora contra agentes externos, protegendo o organismo contra microrganismos, substâncias químicas e radiação ultravioleta. Além disso, a epiderme é responsável pela síntese de queratina, tornando a pele resistente a lesões mecânicas (GAO et al., 2021; GRICE; SEGRE, 2011; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Para compreender a sua estrutura, é importante conhecer suas camadas e as principais funções que desempenham. A pele é composta de três camadas principais, seguindo esta sequência do exterior para o interior: epiderme, derme e hipoderme, conforme a FIGURA 1, cada qual com composições celulares e funções distintas (MICHALAK et al., 2021).

FIGURA 1- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS CAMADAS DA PELE.



FONTE: adaptado de Human Tegumentary System - *Science Photo Library* (2023).

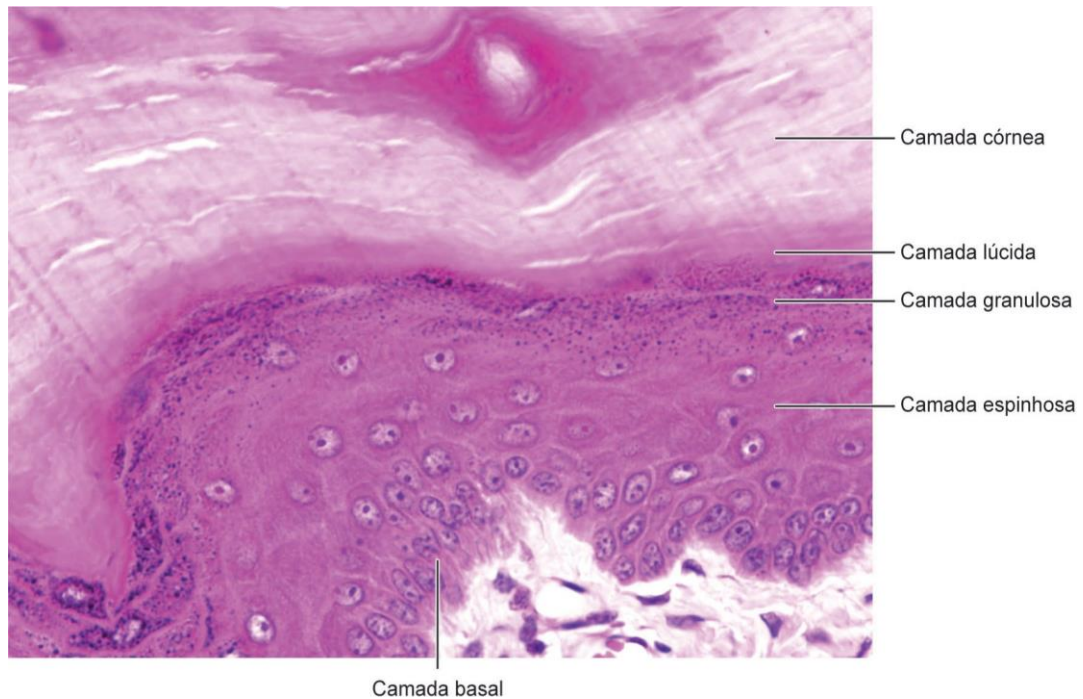
### 2.1 EPIDERME

A epiderme é a camada mais externa da pele, classificada como epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, caracterizado por várias camadas de células com diferentes estágios de diferenciação. A composição celular geral da epiderme é variada, sendo composta primariamente por queratinócitos, os quais são células responsáveis pela camada queratinizada do estrato córneo. Tais células desempenham funções importantes de prevenção de danos causados pela exposição a microrganismos e danos físicos e químicos do ambiente. Adicionalmente aos queratinócitos, esta camada também possui células de defesa, como as células de *Langerhans*, atuando como primeira linha de defesa imunológica contra patógenos invasores (GAO et al., 2021).

Os melanócitos, constituintes também da primeira camada da pele, são os responsáveis pela coloração do órgão por meio da síntese de proteína melanina, além de possuir a função de proteção contra os danos da radiação ultravioleta. Outras células que compõem este tecido são os mastócitos e células de *Merkel*. As células de *Merkel* possuem conexão com fibras nervosas, as quais são responsáveis pela sensibilidade tátil da pele (GAO et al., 2021; MICHALAK, et al., 2021).

As células da epiderme possuem um ciclo de vida, no qual nascem, perecem e são substituídas por novas células. Dessa forma, essa camada está em constante processo de renovação, com substituição contínua das células. Por conta da estratificação, é dividida em algumas camadas adicionais, da mais profunda à mais superficial: camada basal, camada espinhosa, camada granulosa, camada lúcida e, por fim, a camada córnea, sendo possível visualizá-las na FIGURA 2 (HILL; OWENS, 2017; MICHALAK et al., 2021).

FIGURA 2 - CORTE HISTOLÓGICO DESTACANDO AS CAMADAS DA EPIDERME.



(Fonte: JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017)

A camada basal, também chamada de germinativa por conta da elevada atividade mitótica, é composta por células tronco prismáticas que tem o papel principal de renovação das células da epiderme. Essas células estão ancoradas à membrana basal, que separa a epiderme da derme, e desempenham um papel fundamental na regeneração e no reparo da pele (HILL; OWENS, 2017; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Acima da camada basal, encontra-se a camada espinhosa, composta de células cubóides unidas umas às outras por meio de desmossomos, os quais são os responsáveis pelo formato espinhoso das células pertencentes a esta camada e pela função de coesão entre as células da primeira camada da pele, garantindo resistência ao atrito. A camada espinhosa também contém filamentos intermediários de queratina, responsáveis por manter a integridade estrutural da epiderme (ELDER, 2011).

A camada granulosa possui uma camada menos espessa de células e com uma forma achatada com seus citoplasmas preenchidos por grânulos de queratohialina que exibem intensa basofilia, além de possuírem tamanho e formato irregulares. Nessa camada, ocorre a síntese e a deposição de proteínas estruturais, como a filagrina, que desempenham um papel importante na formação da barreira

protetora da pele. Nesta camada, também são encontrados os grânulos lamelares. Essas estruturas desempenham um papel importante no controle dos lipídios que migram para o estrato córneo, tornando-se um componente essencial da hidratação da pele, contribuindo para a compactação das células e a formação da camada córnea, sendo elas responsáveis pela formação de uma barreira contra a perda de água ao ambiente, garantindo a hidratação da pele pela impermeabilização (ELDER, 2011; HILL; OWENS, 2017; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

A camada lúcida é uma camada translúcida e fina, presente apenas em algumas áreas da pele, como as palmas das mãos e as plantas dos pés, onde a espessura é maior. A camada lúcida possui células achatadas onde as organelas e os núcleos não são mais visíveis por conta da digestão enzimática (HILL; OWENS, 2017).

A camada córnea é a camada mais superficial da epiderme composta por camadas de células mortas com citoplasma rico em queratina, sendo a sua espessura variável a depender da localização no organismo. A camada mais externa da pele desempenha um papel fundamental como barreira eficaz contra o ambiente externo e na prevenção da permeabilidade da pele à maioria dos solutos. A função de barreira está diretamente ligada à composição única dos lipídios no SC e à sua organização estrutural complexa. Esta matriz lipídica torna-se um alvo para a ação de agentes que promovem a permeação (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; SUHONEN; BOUWSTRA; URTTI, 1999).

## 2.2 DERME

Conectada logo após a epiderme, a derme é a segunda camada da pele composta de tecido conjuntivo com a função de apoiar as camadas externas com o organismo. Em relação à epiderme, a derme possui uma concentração celular bem inferior, sendo composta principalmente de fibroblastos, células endoteliais e macrófagos (GAO et al., 2021; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Os fibroblastos são células sintetizadoras de colágeno, glicosaminoglicanos (GAGs) e elastina. As fibras reticulares de colágeno e elastina formam uma intrincada rede que confere estabilidade à pele. Essa rede de fibras proporciona sustentação e resistência, contribuindo para a integridade estrutural e a elasticidade da pele. Além das células, a derme possui grande vascularização e terminações

nervosas, junto aos apêndices da pele, como folículos pilosos e sudorais e glândulas sudoríparas (HILL; OWENS, 2017; MICHALAK, et al., 2021).

A derme é composta por duas camadas, a derme papilar e a derme reticular. A camada mais superficial, a papilar, é composta por redes de vasos capilares sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. É uma camada delgada composta por tecido conjuntivo frouxo, formando as papilas dérmicas. Nessa camada, encontram-se fibrilas especiais de colágeno que se ancoram na membrana basal e se estendem profundamente na derme. Essas fibrilas desempenham um papel crucial na fixação da derme à epiderme. Além disso, nessa subcamada da derme estão presentes os glicosaminoglicanos (GAGs), que desempenham um papel essencial na hidratação e sustentação da pele (HILL; OWENS, 2017; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

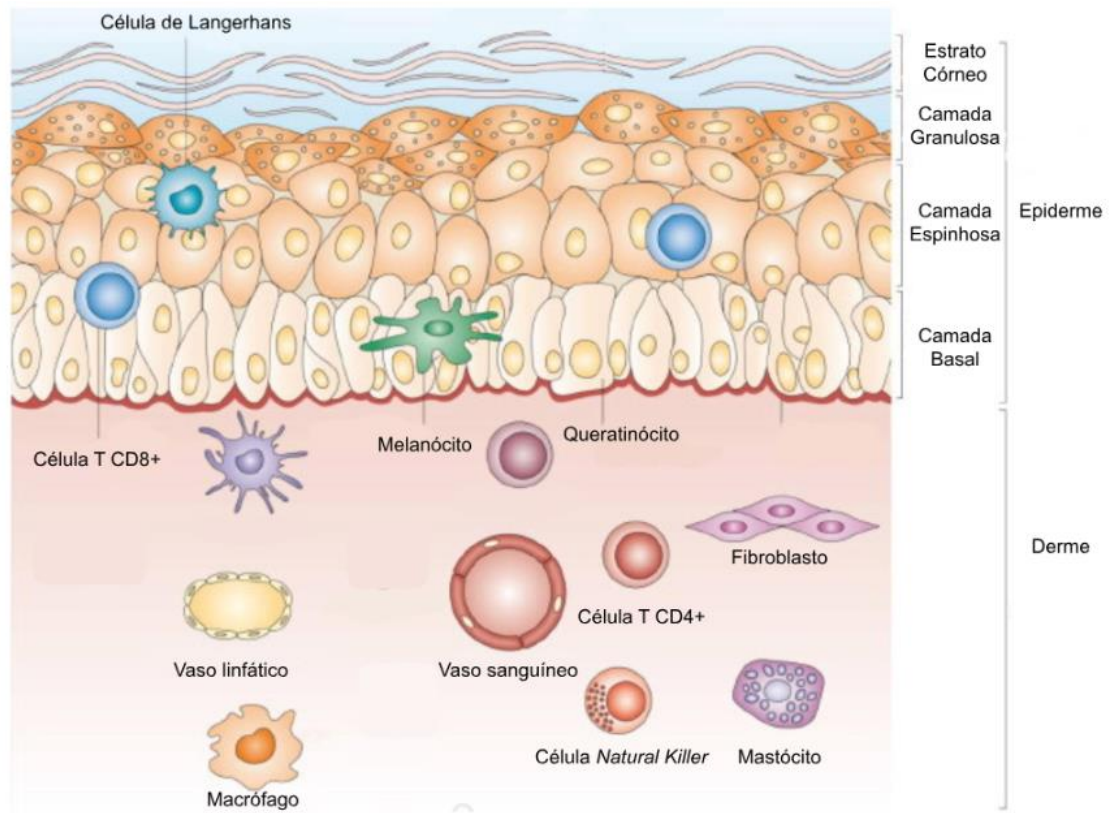
### 2.3 HIPODERME

Composta de tecido conjuntivo frouxo, a hipoderme tem a finalidade de unir a derme aos tecidos subjacentes e pelo deslizamento da pele sobre as estruturas abaixo dela (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Esta camada também contém os adipócitos, os quais formam o tecido adiposo, que tem o papel termorregulador e protetor contra choques mecânicos (GAO et al., 2021).

### 2.4 SISTEMA IMUNOLÓGICO NA PELE

O sistema imune desempenha um papel fundamental na proteção da pele contra agentes externos, bem como na resposta a estímulos irritantes e alérgenos. A pele atua como uma barreira física e imunológica. Nesse contexto, é essencial compreender os mecanismos imunológicos envolvidos nos processos de irritação e sensibilização cutânea, a fim de elucidar as respostas imunológicas desencadeadas pela utilização de produtos cosméticos (ABBAS, 2012; MATEJUK, 2018).

FIGURA 3 - ESQUEMATIZAÇÃO DAS ESTRUTURAS IMUNOLÓGICAS QUE COMPÕEM A PELE.



FONTE: adaptado de VELYKOREDKO, Y.; BOHDANOWICZ, M., 2017.

Os queratinócitos são as células mais abundantes na epiderme, a camada externa da pele. Além de sua função de barreira física, os queratinócitos desempenham um papel ativo na resposta imune cutânea. Eles expressam receptores de reconhecimento de padrões que lhes permitem detectar patógenos e substâncias irritantes. Quando ativados, os queratinócitos liberam mediadores inflamatórios e quimiocinas, como Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) recrutando células imunes adicionais e amplificando a resposta inflamatória local (ABBAS, 2012; PIIPPONEN et al., 2020.).

As células de *Langerhans* são células dendríticas especializadas que residem principalmente na epiderme. Elas desempenham um papel crucial na captura de antígenos e na apresentação desses antígenos aos linfócitos T. As células de *Langerhans* são capazes de iniciar respostas imunes específicas, ativando os linfócitos T e desencadeando a produção de citocinas inflamatórias (ABBAS, 2012; PIIPPONEN et al., 2020).

Os mastócitos são células encontradas principalmente na camada dérmica da pele, onde há maior circulação sanguínea. Eles têm a capacidade de liberar

mediadores inflamatórios, como histamina, em resposta a estímulos alérgicos ou infecciosos. A ativação dos mastócitos desempenha um papel importante na resposta imune imediata da pele, contribuindo para a inflamação e a resposta alérgica (ABBAS, 2012; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Além desses componentes, a pele também abriga linfócitos, incluindo linfócitos T e B, que estão envolvidos na resposta imune adaptativa. Os linfócitos T são ativados quando encontram antígenos apresentados pelas células apresentadoras de antígenos, como as células de *Langerhans*. Já os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos, que desempenham um papel crucial na neutralização de patógenos e na eliminação de substâncias irritantes (ABBAS, 2012).

Em conjunto, esses componentes do sistema imune presente na pele trabalham de forma coordenada para detectar, combater e eliminar patógenos, além de controlar a resposta inflamatória. A interação complexa entre essas células e mediadores imunes é fundamental para a manutenção da homeostase cutânea e para uma resposta imune adequada contra agressões externas (MATEJUK, 2018).

#### 2.4.1 A resposta imune no processo de irritação cutânea

A irritação dérmica pode ser definida como danos reversíveis ocasionados do contato direto da pele com substâncias irritantes, apresentando sinais como vermelhidão, ressecamento e inchaço. Nesse processo, os queratinócitos desempenham um papel fundamental na resposta imune. Quando ativados por substâncias irritantes, essas células liberam mediadores inflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, desencadeando uma resposta inflamatória localizada. Além disso, os mastócitos presentes na pele também são ativados, liberando histamina e outros mediadores que contribuem para os sintomas associados à irritação cutânea, como vermelhidão, inchaço e prurido (BERARDESCA; DISTANTE, 1994; BRASIL, 2012; RIVITTI, 2018).

O processo inflamatório ocorre na região de contato com o produto, podendo manifestar-se após a primeira aplicação, classificada como irritação primária, ou com o uso contínuo, sendo ela a irritação acumulada. Esse processo é caracterizado por danos teciduais agudos ou crônicos de intensidades diversas. A ocorrência da irritação está relacionada à concentração dos ingredientes presentes no produto

final, à formulação como um todo, à quantidade aplicada, à frequência e ao modo de aplicação (BRASIL, 2012).

#### 2.4.2 A resposta imune no processo de sensibilização cutânea

A sensibilização cutânea ocorre quando o sistema imune reage exageradamente a um alérgeno específico. Durante o processo de sensibilização, o agente é processado para ativação dos linfócitos, os quais estimulam a produção de anticorpos específicos. Em uma exposição subsequente ao mesmo alérgeno, ocorre uma resposta imune de hipersensibilidade do tipo IV, caracterizada pela liberação de citocinas inflamatórias que recrutam e ativam células imunológicas adicionais, como eosinófilos e macrófagos. Essa resposta imune exacerbada resulta em sintomas alérgicos cutâneos, como erupções cutâneas, prurido e inflamação (ABBAS, 2012; KIMBER, 2001).

A sensibilização é um processo inflamatório que envolve mecanismos imunológicos celulares e pode levar um tempo variável, que pode ser de alguns dias até vários anos, para que o organismo reconheça um ou mais ingredientes como alergênicos. Geralmente, essa resposta não ocorre nas primeiras aplicações, a menos que o indivíduo já esteja sensibilizado a algum dos ingredientes do produto. Além disso, a sensibilização pode se manifestar em uma área diferente daquela em que o produto foi aplicado. Tanto os ingredientes isolados quanto a interação entre eles no produto podem desencadear o processo alérgico, formando um novo componente (RIVITTI, 2018).

Ao comparar os efeitos ocasionados por ambas as reações, as respostas de irritação e sensibilização apresentam semelhanças, visto que se manifestam por sinais clínicos como eritema, edema, pápula e pústula. A diferença entre elas reside no fato de que a irritação é dependente da dose, enquanto a sensibilização não é: uma vez sensibilizado, o indivíduo desenvolverá a reação em todas as exposições aos ingredientes sensibilizantes (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012).

### 2.5 MINIMIZAÇÃO DO RISCO COSMÉTICO NA EXPOSIÇÃO CUTÂNEA

Segundo as diretrizes delineadas no Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2012, recai integralmente sobre a empresa a responsabilidade de assegurar a

segurança do produto cosmético antes da sua introdução no mercado. Adicionalmente, o Comitê Científico da Segurança do Consumidor (*Scientific Committee on Consumer Safety*, SCCS) recomenda a avaliação de cada ingrediente da fórmula para a segurança dos produtos cosméticos. Para a avaliação da segurança dos ingredientes cosméticos, todos os dados científicos disponíveis podem ser considerados, como as propriedades físicas e químicas dos compostos sob investigação, exposição através de vias de exposição relevantes, dados *in silico*, resultados experimentais *in vitro* e *ex vivo* e dados obtidos de estudos em animais (*in vivo*) que foram realizados com a finalidade de cosméticos antes das proibições de testes e comercialização (SCCS, 2023).

O procedimento de avaliação de segurança envolve uma abordagem geral do produto cosmético, levando em consideração desde a sua composição até a quantidade aplicada durante o uso, a frequência de aplicação e o público-alvo ao qual se destina. É possível realizar a avaliação toxicológica dos componentes presentes na formulação por meio de referências toxicológicas na literatura científica, tais como as fornecidas pela Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) e pelo Comitê Científico de Segurança dos Consumidores (SCCS, *Scientific Committee on Consumer Safety*). Quando necessário, a aplicação de testes pré-clínicos e clínicos pode ser empregada para estabelecer a ausência de desconforto associado. Além disso, a utilização de abordagens *in silico* é uma alternativa, permitindo prever o potencial toxicológico de uma molécula por meio da análise de características como sua estrutura química, massa molecular e solubilidade. Isso resulta na dispensa da necessidade de ensaios *in vitro* e *in vivo* (BRASIL, 2012).

Através do processo de avaliação de segurança de produtos cosméticos durante o seu desenvolvimento, é possível minimizar os processos de irritação cutânea e sensibilização cutânea. Embora seja impossível eliminar completamente o risco dessas reações, adotar uma abordagem criteriosa na avaliação dos produtos pode contribuir significativamente para a redução desses efeitos adversos (CHORILLI, 2007).

No próximo tópico, serão discutidos os principais critérios de avaliação utilizados na análise da segurança dos produtos cosméticos. Esses critérios englobam a seleção cuidadosa dos ingredientes, levando em consideração a sua toxicidade potencial e a existência de histórico de reações adversas. Além disso, serão abordados aspectos relacionados à concentração dos ingredientes,

formulação, modo de aplicação e frequência de uso, todos essenciais para garantir a segurança e minimizar os riscos de irritação e sensibilização cutânea.

Ao adotar essas medidas de avaliação de segurança durante o desenvolvimento dos produtos cosméticos, é possível fornecer aos consumidores produtos de qualidade, com menor potencial de irritação e sensibilização cutânea. Dessa forma, busca-se garantir a proteção e o cuidado com a pele dos usuários, promovendo a confiança e a satisfação dos consumidores (NOHYNEK, 2010).

### **3 O PAPEL DA AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA DE PRODUTOS NA PROTEÇÃO AO CONSUMIDOR**

Ao longo das décadas, o processo de avaliação de segurança de produtos tem evoluído significativamente. No início, a preocupação com a segurança dos produtos era limitada e diversos produtos eram lançados no mercado sem uma avaliação adequada de seus riscos potenciais. A respeito disso, temos as maquiagens contendo compostos de chumbo que eram amplamente empregadas por mulheres e artistas teatrais entre os séculos XVII e XIX. Devido à complexidade química e ausência de conhecimento acerca dos efeitos adversos do chumbo, eram frequentes as incidências de intoxicação e efeitos deletérios por exposição prolongada ao metal pesado. Além disso, nos anos 1930, o uso de produtos depilatórios que continham tálio resultou em casos graves de intoxicação, algumas vezes levando a óbitos (LOPES et al., 2017; NOHYNEK et al., 2010).

À medida que as consequências adversas para a saúde do consumidor se tornaram mais evidentes, surgiu a necessidade de estabelecer medidas regulatórias para avaliar a segurança dos produtos, como publicações do próprio Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos pela ANVISA no Brasil e as Notas de Orientação para a realização de testes em ingredientes cosméticos e sua avaliação de segurança pelo SCCS (BRASIL, 2012; SCCS, 2023).

Embora seja raro que a exposição cutânea a um cosmético de uso pessoal resulte em sua absorção dérmica e, conseqüentemente, em uma exposição sistêmica notável, os cosméticos provocam exposição local na pele. Dependendo da forma de aplicação, tais produtos podem também ser, ocasionalmente, aplicados nos olhos, na cavidade oral, no rosto, nos lábios e nas mucosas. Portanto, a exposição sistêmica aos componentes desses produtos dificilmente pode ser completamente excluída. Além disso, tanto substâncias de origem natural quanto sintética podem induzir efeitos locais na pele humana, tais como irritação, sensibilização ou fotossensibilidade. Dado a relativa imprevisibilidade do nível de exposição humana a produtos cosméticos, torna-se necessário submeter tais produtos a avaliações rigorosas de segurança antes de sua comercialização (NOHYNEK et al., 2010).

#### **3.1 AVALIAÇÕES PRÉVIAS DA FORMULAÇÃO**

De acordo com as notas de orientação para a realização de testes em ingredientes cosméticos e sua avaliação de segurança pelo SCCS, em um processo típico de avaliação de segurança, diversos elementos são considerados. Primeiramente, a identificação de riscos é conduzida para determinar as propriedades toxicológicas intrínsecas de uma substância, isto é, se ela possui o potencial de prejudicar a saúde humana. Essa identificação se baseia em uma ampla gama de fontes, incluindo estudos *in vivo*, testes *in vitro* e *ex vivo*, métodos *in silico*, comparações com dados clínicos, relatórios de casos, estudos epidemiológicos e informações de sistemas de monitoramento pós-comercialização, a cosmetovigilância.

Na avaliação toxicológica de produtos cosméticos, vários critérios são levados em conta para determinar o risco associado a um componente. Estes critérios incluem a avaliação de irritação ou corrosão na pele e nos olhos, bem como a capacidade de um composto causar sensibilização cutânea. Para certos riscos, é importante considerar se o composto pode ser absorvido através da pele ou ingerido. Além disso, é necessário avaliar o metabolismo, distribuição no corpo e excreção do composto caso ele seja absorvido. Um aspecto crítico é verificar se o composto possui propriedades mutagênicas, genotóxicas ou cancerígenas, o que tem implicações tanto em sua utilização segura quanto nas regulamentações de rotulagem. Outras preocupações específicas podem surgir dependendo do tipo de produto e ingredientes envolvidos, e essas questões são tratadas por toxicologistas especializados na avaliação desses produtos (SPAETH, 2021).

As substâncias que apresentam consideráveis propriedades carcinogênicas, mutagênicas ou tóxicas para reprodução são classificadas em categorias de acordo com o grau de periculosidade variando entre Categoria 1A, 1B ou 2, conhecidas como substâncias CMR. A sigla CMR é uma abreviação para "*Carcinogenic, Mutagenic or toxic for Reproduction*", que em tradução livre significa "carcinogênicas, mutagênicas ou tóxicas para reprodução". Essas substâncias são consideradas perigosas para a saúde humana se utilizadas em limites superiores aos permitidos e precisam ser manuseadas com cuidado especial, seguindo as normas e precauções de segurança adequadas (LENZNER; VIETH; LUCH, 2018).

A consulta de informações toxicológicas sobre substâncias pode ser realizada por alguns sites de consulta livre, como o banco de dados da Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA, *European Chemicals Agency*), documentos publicados pela Revisão de Ingredientes Cosméticos (CIR, *Cosmetic*

Ingredient Review) e o Banco de dados de produtos e químicos (CPDat, *Chemical and Products Database*).

Com a identificação de riscos finalizada, a avaliação da exposição humana é realizada, a qual é calculada com base nas funções e usos declarados da substância como ingrediente cosmético, na quantidade presente em diferentes categorias de produtos cosméticos e na frequência de uso desses produtos. Essa avaliação busca descrever a exposição a um ingrediente cosmético em uma categoria de produto específica por meio de uma via de exposição, considerando diversos cenários de uso. Para exemplificar, consideremos a avaliação de um desodorante antitranspirante de uso diário para as axilas, conforme as diretrizes do SCCS. A exposição a esse produto cosmético leva em consideração sua função antitranspirante, o uso declarado diário na área das axilas sem enxágue, a quantidade média de aplicação de 1,43 gramas por dia e a frequência de uso de duas vezes ao dia. Esses parâmetros são essenciais para calcular a exposição sistêmica às substâncias ativas ou aos ingredientes do desodorante, fornecendo informações críticas para avaliações de segurança de produtos cosméticos, a fim de determinar sua adequação para uso de acordo com as instruções (SCCS, 2023).

A próxima fase consiste na avaliação da dose-resposta, um estágio que estabelece a relação entre a exposição a uma substância e sua reação tóxica. Nesta etapa, é necessário estipular o Ponto de Partida (*Point of Departure*, PoD). O PoD é um termo utilizado na avaliação de riscos associados a substâncias químicas, representando um ponto na relação entre a dose administrada de uma substância e a resposta observada no organismo. Esse ponto indica o início da extrapolação para doses mais baixas, sendo fundamental para determinar os limites de exposição considerados seguros. O PoD pode ser representado por diferentes medidas. Em muitas análises, o Nível Sem Efeito Adverso Observado (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) é comumente empregado como ponto de partida, indicando a dose mais alta testada de um ingrediente em que não são observados efeitos adversos. O PoD é um marco crucial na avaliação do potencial impacto tóxico das substâncias e essa abordagem desempenha um papel fundamental na avaliação e quantificação toxicológica das substâncias, contribuindo significativamente para a tomada de decisões baseadas em evidências científicas sólidas no campo da segurança de produtos (SCCS, 2023).

Para finalizar os pilares da avaliação de segurança de produtos cosméticos, temos a caracterização do risco, medido e avaliado por meio do cálculo da margem

de segurança. A Margem de Segurança (MoS, *Margin of Safety*) é calculada considerando a relação entre o NOAEL e a dose de exposição sistêmica (SED, *Systemic Exposure Dose*) dos ingredientes presentes na fórmula. (CORRÊA, 2021; SCCS, 2023). Na FIGURA 4 é apresentada a fórmula para calcular o SED, onde  $E_{product}$  é a exposição diária estimada a um produto cosmético por kg de peso corporal, com base na quantidade aplicada e na frequência de aplicação. Os níveis de exposição para diferentes tipos de produtos cosméticos, podem ser consultados nas tabelas 2A e 2B das notas do SCCS. C é a concentração do ingrediente na formulação e a DA é a absorção dérmica do ingrediente.

FIGURA 4 - ILUSTRAÇÃO DO CÁLCULO DE SED.

$$SED = E_{product} \times \frac{C}{100} \times \frac{DA_p}{100}$$

FONTE: SCCS, 2023.

Na FIGURA 5, a Margem de Segurança (MoS), na qual o  $PoD_{sys}$  representa o resultado da terceira etapa da avaliação de segurança, a qual envolve a avaliação sistemática da dose-resposta, e o SED representa o resultado da quarta etapa da avaliação.

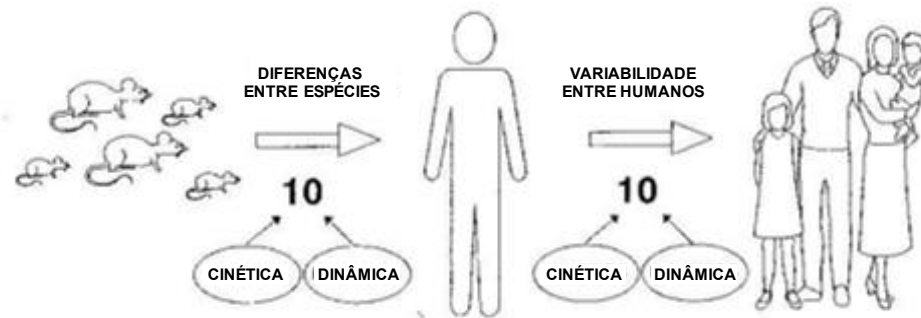
FIGURA 5 - ILUSTRAÇÃO DO CÁLCULO DE MARGEM DE SEGURANÇA (MOS).

$$MoS = \frac{PoD_{sys}}{SED}$$

FONTE: SCCS, 2023.

O valor convencionalmente aceito para a MoS é de 100 e, conforme mostrado na FIGURA 6, o valor padrão de 100 consiste em um fator de 10 para a extrapolação de animais de teste para um ser humano médio (extrapolação interespécies) e outro fator de 10 levando em conta as variações dentro da população humana (extrapolação intraespécie). Esse cálculo permite extrapolar dados de testes em animais para seres humanos e subpopulações sensíveis (RENEWICK, 1998; SCCS, 2023).

FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA EXTRAPOLAÇÃO DE DADOS OBTIDOS DE EXPERIMENTOS ANIMAIS PARA HUMANOS.



FONTE: adaptado de Renwick, 1998.

De acordo com o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos pela ANVISA de 2012, se o risco previsível não puder ser adequadamente determinado ao avaliar a fórmula a ser lançada no mercado, deve-se, de acordo com o nível de conhecimento disponível, recorrer a métodos experimentais, seja *in vitro* ou *in vivo*.

Com isso, é possível perceber que ao longo das décadas, o processo de avaliação de segurança de produtos experimentou uma evolução notável. Inicialmente, a preocupação com a segurança dos produtos era limitada, resultando em lançamentos no mercado sem uma avaliação adequada dos riscos potenciais, como evidenciado pelo uso generalizado de maquiagens contendo compostos de chumbo entre os séculos XVII e XIX. Conforme as implicações adversas para a saúde do consumidor e o meio ambiente se tornaram mais evidentes, tornou-se imperativo estabelecer medidas regulatórias, como as diretrizes publicadas pela ANVISA no Brasil e as Notas de Orientação do SCCS na Europa para a realização de testes em ingredientes cosméticos e sua avaliação de segurança.

Nos próximos segmentos, será abordado sobre as etapas de testes pré-clínicos e clínicos que complementam o processo de avaliação de segurança, destacando sua relevância e aplicação no contexto da segurança de produtos cosméticos. O processo de avaliação de segurança abrange a identificação de riscos, a avaliação da exposição humana, a determinação do Ponto de Partida (PoD) para avaliação de dose-resposta e a caracterização do risco por meio do cálculo da Margem de Segurança (MoS). Esses pilares da avaliação são fundamentais para a proteção da saúde dos consumidores e a garantia da segurança dos produtos

cosméticos, dada a complexidade das interações entre ingredientes cosméticos e a pele humana, bem como a relativa imprevisibilidade da exposição humana a esses produtos. Portanto, a avaliação de segurança rigorosa permanece um requisito essencial antes da comercialização de cosméticos.

### 3.2 ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS

Os ensaios pré-clínicos são etapas fundamentais no processo de avaliação de segurança de produtos, especialmente em contextos como a indústria farmacêutica e a produção de cosméticos. Estes ensaios consistem em uma série de testes e experimentos conduzidos em laboratórios e em modelos animais para avaliar a toxicidade, eficácia e segurança de um produto antes de sua introdução em ensaios clínicos em seres humanos. Durante os ensaios pré-clínicos, são coletadas informações cruciais sobre os efeitos adversos potenciais, a dose segura, o perfil toxicocinético e toxicodinâmico, além de identificar possíveis riscos à saúde humana. Essa fase desempenha um papel crucial na identificação e eliminação de produtos que podem representar ameaças à saúde pública, garantindo que apenas os produtos seguros e eficazes avancem para os ensaios clínicos e, eventualmente, para o mercado (BRASIL, 2013).

#### 3.2.1 Metodologias *in vivo*

Os métodos *in vivo*, frequentemente empregados em pesquisas biológicas e toxicológicas, referem-se a experimentos realizados em organismos vivos. Esses métodos envolvem a administração de substâncias ou tratamentos em animais para avaliar os efeitos dessas intervenções em um contexto biológico mais complexo. O uso de métodos *in vivo* é valioso quando se deseja compreender as respostas de todo o organismo a determinados estímulos ou substâncias. Esses estudos podem fornecer informações abrangentes sobre a toxicidade, farmacologia e eficácia de medicamentos e produtos químicos. No entanto, é importante considerar questões éticas e bem-estar animal, buscando minimizar o sofrimento dos animais envolvidos (MOURA, 2012).

As primeiras orientações de padronização dos procedimentos de avaliação de segurança tiveram a sua fundamentação primordialmente na utilização de informações advindas de experimentos realizados em cobaias. A exemplo disso,

houve a publicação uma das primeiras diretrizes para testes de produtos químicos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) em 1981, baseados em experimentação animal, a OECD número 410, teste que investiga a toxicidade dermal repetida em modelos animais (BRASIL, 2012; REYNOLDS, 2022).

Analisando mais profundamente o tópico da experimentação em animais, a empregabilidade de espécimes de teste ao longo dos anos foi relevante na avaliação da eficácia e segurança de produtos cosméticos. A seleção dos organismos utilizados está intrinsecamente ligada à busca pelo resultado desejado na pesquisa, seja ele a maior sensibilidade cutânea ou a ampliação da detecção dos efeitos adversos, quando presentes (BRASIL, 2012).

Apesar da grande controvérsia envolvendo a experimentação animal, o progresso no campo da fisiologia e fisiopatologia foi viabilizado por meio da utilização da experimentação em animais, e diversas inovações que foram integradas à prestação de cuidados na área da saúde humana possivelmente não pudessem ter sido concretizadas na ausência desse componente (ROBERT, 2002).

Contudo, mesmo com a ampla aplicação de dados toxicológicos derivados de experimentos em modelos animais, essa abordagem está gradativamente perdendo vigor em virtude da emergência de novas diretrizes para a avaliação de segurança de artigos cosméticos, a exemplo da 12ª edição das diretrizes do Comitê Científico para a Segurança do Consumidor (SCCS) acerca dos testes de componentes empregados em produtos cosméticos e a respectiva análise de sua segurança. Devido à crescente preocupação com o uso de animais em testes cosméticos, muitos países tomaram a iniciativa de elaborar planos para proibir ou limitar e regular os testes em animais em seus territórios. Alguns países já implementaram a proibição, enquanto em outros, o processo está em andamento. A tabela apresenta um panorama em diferentes países, destacando o ano de proibição. A União Europeia foi a pioneira, implementando a proibição em 2013/2014, seguida pela Índia em 2014, Israel em 2013, Taiwan em 2019, e Guatemala em 2017. Cada país adotou abordagens específicas para proibir os testes em animais, refletindo uma tendência global em direção a métodos mais éticos na indústria cosmética. No Brasil, a proibição dos testes em animais para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes no Brasil foi estabelecida pela Resolução nº 58, de 24 de fevereiro de 2023. Essa resolução proíbe explicitamente o uso de animais em pesquisas científicas relacionadas a esses produtos, marcando

um passo significativo em direção à promoção de métodos mais éticos na indústria cosmética. Nesse contexto, ressalta-se a crescente promoção de alternativas aos métodos baseados em animais, incluindo métodos alternativos *in vitro* e avaliação *in silico*, que serão abordados na sequência (BRASIL, 2023; ROGIERS, 2021; SREEDHAR et al; 2020).

Assim, o uso de testes em animais é considerado como uma medida de último recurso, somente quando não existem métodos alternativos validados ou dados de literatura suficientes para avaliar o risco de uma substância específica. Tais medidas são implementadas com o objetivo de cumprir regulamentações rigorosas, como o REACH, e também visam a redução significativa do sofrimento animal. A principal referência para encontrar as metodologias mais apropriadas e devidamente validadas está disponível por meio da *iLibrary* da OECD, que oferece acesso a todas as metodologias atualmente validadas e suas respectivas aplicações (OECD, 2023; SCCS, 2023).

Para ilustrar o progresso na minimização do uso de testes em animais, pode-se mencionar o caso da OECD TG 401, uma metodologia originalmente desenvolvida para avaliar a toxicidade oral aguda de ingredientes. Esse parâmetro toxicológico desempenha um papel fundamental na avaliação de produtos em que a ingestão acidental é levada em consideração, como é o caso de enxaguantes bucais e batons. No entanto, devido às preocupações éticas e ao avanço das metodologias alternativas, a OECD TG 401 foi retirada da lista de métodos oficiais da OECD em dezembro de 2002 (OECD, 1987; SCCS, 2023).

Em seu lugar, foram introduzidas outras metodologias que, embora ainda envolvam a utilização de modelos animais, buscam mitigar o sofrimento dos animais e reduzir significativamente o número de cobaias de pesquisa envolvidas. Um exemplo é a OECD TG 420, que abandonou o critério de letalidade como ponto final, priorizando a minimização do sofrimento animal. Além disso, surgiram as OECDs TG 423 e 425, que implementam procedimentos estatísticos para estimar a DL50, concentração do ingrediente em que metade da população de pesquisa vem a óbito, e os intervalos de confiança, resultando em uma redução substancial no número de animais necessários para a avaliação de segurança de substâncias (OECD, 1987; SCCS, 2023).

Essas mudanças refletem o compromisso contínuo com a ética na pesquisa e o avanço em direção à redução do uso de animais em testes de toxicidade, ao

mesmo tempo em que se mantém um padrão rigoroso de avaliação de segurança de produtos químicos e ingredientes.

### 3.2.2 Metodologias *in vitro*

Os métodos *in vitro* são técnicas de pesquisa amplamente utilizadas no campo da biologia e da toxicologia, que envolvem a realização de experimentos em um ambiente de laboratório, fora do organismo vivo. Esses métodos são fundamentais para o estudo de processos biológicos, testes de toxicidade, avaliação de segurança de produtos químicos e medicamentos, entre outras aplicações científicas. Através de culturas de células, ensaios bioquímicos e outras abordagens, os métodos *in vitro* permitem a análise controlada de interações biológicas, proporcionando dados valiosos sem a necessidade de experimentação em animais. Além disso, essas técnicas desempenham um papel importante no desenvolvimento de pesquisas biomédicas e na redução do uso de animais em experimentos, alinhando-se com princípios éticos e regulamentações mais rigorosas em relação ao bem-estar animal (MOURA, 2012; OECD, 2007; SCHOLZ et al., 2008).

A concepção da técnica experimental humanitária por William Russel e Rex Burch dos três Rs - substituição, redução e aprimoramento - na pesquisa científica e na avaliação de segurança de produtos tem desempenhado um papel significativo na evolução dos ensaios *in vitro*. O conceito baseado na necessidade de substituir métodos que envolvem animais por abordagens mais humanitárias e éticas levou ao desenvolvimento de ensaios *in vitro* mais sofisticados e confiáveis. A substituição de ensaios em animais por ensaios em culturas celulares e tecidos tem se tornado uma prática padrão em diversos campos da pesquisa, resultando em redução no uso de animais para testes de toxicidade, segurança e eficácia. A busca constante por métodos aprimorados e mais refinados levou ao desenvolvimento de técnicas *in vitro* avançadas que incorporam considerações de bem-estar animal, minimizando o sofrimento e garantindo resultados científicos relevantes. Essas melhorias representam não apenas avanços em termos de ética, mas também contribuem para a economia de recursos, tempo e custos associados aos ensaios em animais (RUSSELL, 1995; SCCS, 2023).

Na Europa, a experimentação animal é proibida para a identificação de perigos relacionados a ingredientes cosméticos desde 2013. O aumento da conscientização pública está impulsionando a busca por restrições adicionais em

outras áreas regulatórias. Com a crescente restrição da utilização dos testes em animais e do avanço significativo no desenvolvimento de métodos alternativos, a substituição direta de testes complexos em animais por ensaios *in vitro* tem sido preferida e é recomendada por órgãos regulatórios e legislações, como o Guia do SCCS e de avaliação de segurança da ANVISA (BRASIL, 2012; PIERSMA et al., 2014).

As orientações do SCCS preconizam a utilização de informações toxicológicas abrangendo parâmetros como a toxicidade aguda, a irritação cutânea, a irritação ocular, a sensibilização cutânea, a toxicidade por doses repetidas, a toxicidade reprodutiva, a mutagenicidade ou genotoxicidade, a carcinogenicidade e a fototoxicidade para a avaliação da segurança de substâncias empregadas em produtos cosméticos. Apesar de nem todas as metodologias *in vitro* para pesquisa dos *endpoints* toxicológicos citados anteriormente não terem completado integralmente o processo de validação, os ensaios podem ser considerados aceitáveis pelo Comitê desde que haja uma quantidade suficiente de dados experimentais que demonstrem a pertinência e a confiabilidade desses métodos, o que inclui a inclusão de grupos de controle tanto positivos quanto negativos (SCCS, 2023).

A avaliação do potencial de irritação cutânea pode ser conduzida por meio de métodos *in vitro*, visando examinar a ação irritativa ou corrosiva de produtos e substâncias. Um desses métodos utiliza epiderme reconstituída, seguindo as diretrizes do ESAC *Statement on the Validity of in-vitro tests for skin irritation*. O teste de corrosividade implica a aplicação do produto em uma unidade de epiderme humana reconstruída, avaliando a viabilidade celular por meio da medida da atividade mitocondrial com o corante MTT, formando um precipitado azul (*formazan*) sobre as células viáveis, quantificado por espectrofotometria. Além disso, o teste de Resistência Transepidermal (TER) pode ser utilizado, envolvendo a avaliação da resistência elétrica em pele isolada de rato por meio de dispositivos específicos para esse propósito. Em se tratando da avaliação do potencial de irritação ocular, dentre os ensaios *in vitro* possíveis de serem realizados e validados, podem ser citados o BCOP, ICE, HET-CAM, citotoxicidade por difusão em gel de agarose, citotoxicidade pelo método do Vermelho Neutro, citotoxicidade pelo método do NRU, MTT e RBC (BRASIL, 2012).

Em conclusão, a utilização de métodos *in vitro* na avaliação de segurança de produtos cosméticos representa uma abordagem promissora e ética para determinar

a segurança desses produtos. A incorporação dos 3 Rs - substituição, redução e refinamento - tem impulsionado o desenvolvimento e a aceitação de métodos *in vitro*, que abrangem uma variedade de testes, desde toxicidade aguda até mutagenicidade e fototoxicidade. Embora esses métodos possam não ter passado pelo processo completo de validação, eles oferecem uma alternativa viável aos testes em animais, demonstrando relevância e confiabilidade por meio de dados experimentais sólidos. À medida que continuamos avançando na pesquisa e na inovação científica, a aplicação contínua e o aprimoramento desses métodos *in vitro* são essenciais para garantir a segurança dos produtos cosméticos e promover a responsabilidade na indústria cosmética. Como fonte de consulta para realização dos experimentos em substituição aos métodos *in vivo*, podem ser consultados os documentos orientativos do SCCS e as publicações realizadas na biblioteca da OECD.

### 3.2.3 Metodologias *in silico*

As metodologias *in silico* desempenham um papel fundamental na avaliação de segurança de produtos finais e dos seus constituintes de fórmula, permitindo uma abordagem mais rápida e econômica para prever potenciais riscos. Essas técnicas, baseadas em simulações computacionais e modelagem matemática, permitem a análise de interações moleculares e a previsão de propriedades toxicológicas, como mutagenicidade, carcinogenicidade e potencial de irritação, com base na estrutura química dos compostos em avaliação. A abordagem *in silico* utiliza algoritmos e bancos de dados para identificar padrões e correlações, fornecendo informações valiosas sobre os efeitos potenciais de substâncias em uma fase inicial de triagem. No entanto, é importante ressaltar que essas metodologias são complementares aos ensaios *in vitro* e *in vivo*, e sua precisão depende da qualidade dos dados de entrada e dos modelos utilizados. Portanto, a integração dessas abordagens é essencial para uma avaliação de segurança completa e confiável (GELLATLY, 2019; VALERIO, 2009).

A modelagem computacional e a simulação de diversos cenários de exposição têm proporcionado uma avaliação mais precisa dos riscos associados a produtos químicos, alimentos, medicamentos e dispositivos médicos. Os dados obtidos por meio de abordagens *in silico* podem ser categorizados com base em metodologias de análise preditiva, incluindo aquelas fundamentadas na modelagem

da relação estrutura-atividade (SAR, *Structure-Activity Relationship*), relação quantitativa estrutura/atividade (QSAR, *Quantitative Structure-Activity Relationship*) e modelos farmacocinéticos e toxicocinéticos de base fisiológica (PBPK, *Physiologically-based Pharmacokinetics*; PBTK, *Physiologically-based Toxicokinetics*). Essas técnicas oferecem uma abordagem eficaz para a avaliação de riscos, permitindo uma análise mais detalhada e precisa das propriedades e impactos de substâncias em diversos contextos (CORRÊA, 2021; GELLATLY, 2019).

O modelo de predição *in silico* baseado na estrutura-atividade (SAR) utiliza ferramentas computacionais para estabelecer relações entre a estrutura química e os efeitos tóxicos de substâncias. Isso é alcançado através da formalização de regras estruturais que identificam subestruturas moleculares relacionadas à toxicidade. Essas regras podem ser agrupadas em perfis e são úteis em várias aplicações na avaliação de substâncias cosméticas, incluindo a previsão direta de riscos, o suporte à agregação de substâncias similares, à criação de perfis de toxicidade para confirmar semelhança ou dissimilaridade de moléculas e como descritores em modelos QSAR que quantificam a relação entre a estrutura química e os efeitos tóxicos, contribuindo assim para a avaliação de segurança de produtos cosméticos (CRONIN, 2022).

Assim como a metodologia anterior, a predição *in silico* QSAR envolve a correlação entre a estrutura molecular de uma substância química e suas propriedades, permitindo prever eficácia e toxicidade. Enquanto as metodologias QSAR baseiam-se na correlação estatística relativamente direta entre partes da estrutura química de uma substância e dados históricos sobre toxicidades observadas, as quais podem ser variáveis contínuas ou discretas, as metodologias SARs são baseadas em regras e incorporam julgamento de especialistas ou análises estatísticas com correspondência de grupos funcionais tóxicos ou árvores de decisão (CRONIN, 2022; GELLATLY, 2019).

Por fim, os modelos farmacocinéticos e toxicocinéticos de base fisiológica fundamentam-se nos princípios dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação, assim como na compartimentalização do organismo humano, onde ocorre a cinética de distribuição de substâncias administradas ao corpo. Através da integração de dados cinéticos provenientes de ensaios *in vitro* e *in silico*, é viável a extrapolação de informações relativas a riscos e a construção de

curvas que descrevem a relação entre concentração e tempo em órgãos ou tecidos (PAINI et al., 2019).

O *QSAR Toolbox* é uma ferramenta importante disponível gratuitamente para a avaliação de perigo químico e a previsão de efeitos tóxicos *in silico*. É uma fonte valiosa de informações para cientistas e reguladores que desejam avaliar a segurança de produtos químicos, incluindo ingredientes de produtos cosméticos. Este *software* permite a identificação de motivos estruturais, mecanismos de ação e a previsão de efeitos tóxicos com base em dados experimentais disponíveis. É amplamente utilizado para apoiar a tomada de decisões na avaliação de riscos associados a substâncias químicas, oferecendo uma abordagem baseada em dados e modelagem que contribui para a segurança dos produtos cosméticos e outros produtos químicos (CORRÊA, 2021).

Os métodos *in silico* estão se tornando uma ferramenta cada vez mais importante na avaliação de segurança de produtos cosméticos e tais abordagens permitem uma triagem eficiente de ingredientes, reduzindo a necessidade de testes complementares e acelerando o processo de avaliação de segurança de cosméticos. Esse avanço na utilização de métodos *in silico* representa um importante marco na busca por alternativas éticas e cientificamente robustas na avaliação de produtos cosméticos (GELLATLY, 2019).

#### 3.2.4 Novas Metodologias de Abordagem e Avaliação de Riscos de Próxima Geração

As Novas Metodologias de Abordagem (NAMs, *New Approach Methodologies*) e Avaliação de Risco de Próxima Geração (NGRA, *Next Generation Risk Assessment*) desempenham papéis cruciais no processo de avaliação de segurança de produtos cosméticos, contribuindo para a evolução constante deste processo. As NAMs referem-se a uma variedade de abordagens que não envolvem o uso de animais em testes de segurança. No contexto da avaliação de produtos cosméticos e seus componentes, a busca por alternativas aos testes em animais é crucial devido a proibições e regulamentações que restringem seu uso na Europa, especialmente para cumprir o Regulamento de Cosméticos. Isso levou à adoção do termo NAMs para abranger uma variedade de métodos alternativos, como *in vitro*, *ex vivo*, *in chemico* e *in silico*, bem como combinações desses métodos. Antes de conduzir testes de segurança, é essencial reunir informações abrangentes sobre a

substância em avaliação a partir de diversas fontes disponíveis (SCCS, 2023; SILVA, 2022).

Por outro lado, as NGRAs ampliam ainda mais essa perspectiva, buscando estabelecer um ponto de partida quantitativo cientificamente embasado para avaliar os riscos associados a uma substância alvo. Esse ponto de partida, PoD, é essencial para a formulação de valores de referência de saúde (HRV, *Health Reference Value*), protetores e avaliações quantitativas de risco. Essas abordagens modernas não apenas reduzem a dependência de testes em animais, que são controversos do ponto de vista ético e muitas vezes demorados e custosos, mas também aceleram o processo de avaliação de segurança. A capacidade de utilizar dados de substâncias análogas quando não há dados toxicológicos suficientes para a substância-alvo, como é feito nas NGRAs, é particularmente valiosa em um cenário em que a variedade de ingredientes cosméticos está em constante evolução (ALEXANDER-WHITE et al., 2022).

Portanto, a integração das NAMs e NGRAs no processo de avaliação de segurança de produtos cosméticos promove a substituição de métodos por vezes cruéis e impulsiona a ciência da avaliação de segurança, tornando-a mais precisa e adaptável às mudanças na indústria de cosméticos. Isso beneficia além das empresas do setor, mas, o mais importante, os consumidores que buscam produtos livres de crueldade animal, seguros e eficazes para cuidar de sua saúde e beleza.

### 3.3 ENSAIOS CLÍNICOS

A avaliação de segurança de produtos cosméticos pode requerer a realização de estudos clínicos envolvendo seres humanos, visando proporcionar aos consumidores a máxima segurança com o mínimo de riscos, garantindo assim as melhores condições de uso do produto. Estes estudos clínicos têm como objetivo confirmar a segurança do produto quando utilizado por indivíduos, além de fornecer informações relevantes para estabelecer diretrizes de rotulagem e orientações para os serviços de atendimento ao consumidor. Os estudos clínicos são executados para comprovar atributos específicos de rotulagem e comunicação do produto e podem ser direcionados para públicos-alvo específicos, como crianças ou gestantes, a fim de assegurar a eficácia e segurança do produto para esses grupos particulares (BRASIL, 2012).

Tais estudos se dividem em duas categorias principais: estudos de compatibilidade, que envolvem condições maximizadas de uso, e estudos de aceitabilidade, que refletem condições de uso real. É importante destacar que embora esses estudos tenham um valor preditivo, resultados negativos não garantem a ausência total de eventuais reações aos usuários. Para conduzir esses estudos, é fundamental seguir um protocolo de pesquisa que garanta a condução adequada, pautada em princípios éticos e boas práticas clínicas (BRASIL, 2012; CAMPOS, 2019).

### 3.3.1 Testes de compatibilidade cutânea

A utilização de produtos cosméticos torna frequente a exposição cutânea a ingredientes potencialmente sensibilizantes. Diante desse cenário, a dermatite de contato, uma reação cutânea imunológica caracterizada por manifestações na pele após a exposição a uma substância, possui significativa relevância no âmbito da avaliação de segurança de produtos cosméticos. A probabilidade desse fenômeno tem sido estimada e predita para numerosas substâncias químicas e medicamentos ao longo do último século. Uma das metodologias utilizadas para esta predição foi desenvolvida por John Draize, a qual expandiu os estudos iniciais em cobaias para criar um ensaio humano que documentou o potencial de irritação e dermatite de contato alérgica, tanto para medicamentos quanto para substâncias químicas, misturas e produtos. Esta pesquisa denominada teste de patch em humanos (HRIPT, *human repeated insult patch test*) abrangeu um amplo espectro de substâncias e contribuiu para a compreensão dos riscos dermatológicos associados a esses produtos (BORMANN; MAIBACH, 2021).

O propósito desses estudos é verificar a inexistência de reações de irritação dérmica primária e acumulada em uma amostra da população sob investigação. Essas investigações envolvem a aplicação de substâncias, de acordo com a natureza do produto a ser examinado, de maneira única ou repetida, empregando diferentes técnicas como a aplicação aberta, semi-oclusiva ou oclusiva. Além disso, a quantidade mínima de voluntários envolvidos é cuidadosamente justificada em um protocolo baseado em dados científicos sólidos. Importante observar que esses estudos não são aconselháveis para produtos que sejam primariamente irritantes (BRASIL, 2012).

### 3.3.2 Testes de aceitabilidade cutânea

Os estudos de aceitabilidade têm como objetivo principal verificar a segurança do uso de produtos em condições de uso reais, especialmente no que diz respeito à irritação da pele e desconforto relatado pelos usuários em situações normais ou previsíveis. Além disso, esses estudos podem ser empregados para investigar eventuais reações subjetivas, como lacrimejamento, por exemplo, mas não são destinados a determinar a ausência de risco alérgico. Para conduzir esses estudos, é necessário contar com um grupo de pelo menos 30 voluntários, que passarão por avaliações dermatológicas. A duração típica desses estudos é de aproximadamente 3 semanas, mas esse período pode variar dependendo das características específicas do produto em análise (BRASIL, 2012).

## 3.4 COMPROVAÇÃO DE SEGURANÇA PARA PÚBLICOS-ALVO ESPECÍFICOS E DE ATRIBUTOS DE ROTULAGEM

A principal finalidade dos testes e metodologias mencionados nos parágrafos anteriores é garantir a segurança do produto cosmético. No entanto, caso a empresa deseje comunicar atributos específicos na rotulagem, é fundamental realizar testes adicionais para comprovar esses atributos de maneira específica (ANVISA, 2015).

### 3.4.1 Hipoalergênico

Embora a maioria dos produtos cosméticos seja considerada segura para uso devido aos crescentes esforços das empresas na avaliação de segurança, ainda existe a possibilidade de ocorrência de reações adversas. Entre os produtos de cuidado com a pele, cabelo e unhas, os principais contribuintes para essas reações desconfortáveis são conservantes, fragrâncias, corantes, emulsificantes e filtros solares. O termo "hipoalergênico" é comum na rotulagem de produtos cosméticos e indica uma probabilidade reduzida de causar reações alérgicas na pele, destacando sua baixa capacidade de induzir sensibilização cutânea (ALANI, 2013; ENGASSER, MAIBACH, 1999; GONZÁLEZ-MUÑOZ et al., 2014).

No Brasil, a ANVISA classifica um cosmético hipoalergênico como aquele produto com potencial reduzido para causar reações alérgicas. A agência reconhece o termo, embora não seja recomendado pelo FDA, uma vez que, em princípio,

nenhum produto cosmético deve ser sensibilizante. Produtos que incluem essa afirmação em seus rótulos devem, ao solicitar o registro, realizar testes clínicos de sensibilização cutânea e fotoalergia de acordo com métodos reconhecidos, comprovando a baixa incidência de reações adversas de sensibilização e fotoalergia. Os ensaios de compatibilidade cutânea, sensibilização e fotossensibilização não devem apresentar reações adversas.

Para esclarecer e regular o uso do termo "hipoalergênico" na rotulagem de cosméticos no Brasil, foi estabelecido o Parecer Técnico nº 5, datado de 28 de setembro de 2001. Este parecer define critérios específicos para a inclusão do termo "hipoalergênico" em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Para comprovar essa alegação na rotulagem, os fabricantes são obrigados a incluir, no registro junto à ANVISA, resultados de testes clínicos de sensibilização cutânea e fotoalergia. Esses testes são necessários para demonstrar a baixa incidência de reações adversas relacionadas à sensibilização e à fotoalergia. Além disso, é exigido que a rotulagem do produto contenha a expressão: "Este produto foi formulado de forma a minimizar ao máximo o surgimento de alergias."

Falando do cenário internacional, nos Estados Unidos, o FDA não estabelece padrões federais ou definições que regulamentem o uso do termo "hipoalergênico". O termo pode ser interpretado conforme a decisão de cada empresa. Os fabricantes de cosméticos que rotulam seus produtos como hipoalergênicos não são obrigados a fornecer ao FDA comprovação das alegações de hipoalergenicidade (FDA, 2022).

Já de acordo com a comissão europeia, a alegação "hipoalergênico" em produtos cosméticos só deve ser feita quando o produto foi especificamente formulado para minimizar seu potencial alergênico. A empresa responsável deve fornecer evidências sólidas e estatisticamente confiáveis que comprovem esse baixo potencial alergênico, incluindo revisão de dados pós-lançamento. A presença de alérgenos conhecidos deve ser totalmente evitada, incluindo substâncias identificadas como sensibilizantes por comitês de avaliação de segurança, substâncias enquadradas como sensibilizantes cutâneos de acordo com critérios estabelecidos e aquelas reconhecidas na literatura científica como sensibilizantes. No entanto, é importante ressaltar que o uso da alegação "hipoalergênico" não garante a completa ausência de risco de reações alérgicas, e isso não deve ser erroneamente sugerido aos consumidores (EUROPEAN COMMISSION, 2017).

### 3.4.2 Pele sensível

A síndrome de pele sensível (SPS) refere-se à presença de sensações desagradáveis, como picadas, queimação, dor ou coceira na pele, ocorridas após exposição a estímulos físicos, químicos ou térmicos, que, em pessoas de pele comum, não desencadeiam tais sintomas. A fisiopatologia da pele sensível envolve uma resposta inflamatória resultante de uma disfunção na barreira cutânea, ligada ao desequilíbrio na resposta neuroimunoendócrina da pele (BONITO, CERJEIRA, MONTEIRO, 2021; DIEAMANT et al., 2008).

A pele sensível pode manifestar uma maior suscetibilidade a reações adversas em resposta ao uso de produtos cosméticos, resultando em sintomas como irritação, sensação de queimação, vermelhidão, prurido e eritema no local de aplicação. Algumas substâncias conhecidas por desencadear respostas irritativas em peles sensíveis incluem ácido benzóico, ácido cinâmico, emulsificantes não iônicos, lauril sulfato de sódio, bronopol, ácido láctico, propilenoglicol, ureia e ácido sórbico (NISBET, 2018).

Os consumidores costumam interpretar termos de rotulagem em cosméticos como "hipoalergênico" e "apropriado para pele sensível" como a redução ou eliminação de reações alérgicas a cosméticos. Por não entenderem na maioria das vezes as complexidades das diferentes reações adversas, acreditam que produtos com estes atributos oferecem proteção contra todos os problemas relacionados às sensações de desconforto. Além disso, muitos consumidores que experimentam reações adversas ao usar cosméticos descrevem sua pele como "sensível" e pesquisas mostram que a maioria das pessoas classifica sua pele como sensível nessas situações (ENGASSER, MAIBACH, 1999).

No Brasil, o atributo pode ser validado por meio da avaliação controle de dermatologista em indivíduos que sejam diagnosticados previamente como portadores de pele sensível e a comprovação se dá por meio de ensaios recomendados em humanos de compatibilidade em população normal e aceitabilidade cutânea em indivíduos de pele sensível com avaliação clínica, no mínimo, inicial e final (BRASIL, 2012).

Assim como no caso do claim hipoalergênico, no Brasil, o uso da alegação "pele sensível" é regulamentado por meio de uma CATEC (Câmara Técnica de Cosméticos). O Parecer Técnico nº 6, datado de 28 de setembro de 2001, estabelece diretrizes para a inclusão do termo "pele sensível" na rotulagem de

produtos cosméticos. Para comprovar essa alegação na rotulagem, os fabricantes são obrigados a incluir, no registro junto à ANVISA, resultados de testes de segurança que abordem irritabilidade acumulada, sensibilização, fototoxicidade e fotoalergia cutânea. Além desses testes, é necessário apresentar resultados de pesquisa clínica conduzida em condições reais de uso, como o teste de aceitabilidade cutânea, realizado com uma população identificada como portadora de pele sensível. Por fim, é importante observar que, de acordo com esse parecer, qualquer produto cosmético, de higiene pessoal e perfume indicado como "para pele sensível" é classificado como grau de risco II.

Devido a grande autodeclaração de síndrome da pele sensível na população, a comprovação deste atributo nos participantes de pesquisa pode demonstrar-se desafiadora. Um dos testes mais utilizados para determinar se um indivíduo é portador de pele sensível é o *sting test*, teste que geralmente utiliza ingredientes sensibilizantes, como ácido láctico, capsaicina, dimetilsulfóxido (DMSO) e clorofórmio:mentol (20:80) sobre a pele e avalia a intensidade da sensação de desconforto, como ardência, formigamento, coceira, aperto, queimação ou dor no local da aplicação. Dependendo da intensidade, pode ser considerada positiva para o teste, indicando a presença da pele sensível (NISBET, 2018; PAN, 2021.).

### 3.4.3 Produtos destinados ao público infantil

A pele de recém-nascidos e bebês é considerada fisiologicamente frágil devido à reduzida capacidade de responder a fatores ambientais adversos e a função da pele como barreira não estar completamente estabelecida na infância. O desenvolvimento da estrutura e função da pele continua pelo menos até o final do primeiro ano (DUMYCZ; KUNKIEL; FELESZKO, 2019).

Por consequência da pele infantil estar em desenvolvimento, apresentando alto pH e altas taxas de descamação e proliferação, a função da barreira epidérmica fica comprometida, deixando a pele do bebê vulnerável às agressões químicas e microbianas. A suscetibilidade contra microrganismos torna a adequada escolha do sistema conservante e pH nos cosméticos cruciais para este público-alvo (SCCS, 2023; STAMATAS et al., 2011).

No Brasil, para assegurar a segurança de um produto apropriado para uso infantil são recomendadas a realização de estudos de compatibilidade cutânea ou aceitabilidade em adultos e, em casos específicos, na sequência, ensaios de

aceitabilidade cutânea, no público-alvo, com avaliação clínica, no mínimo, inicial e final. Adicionalmente para orientar a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes infantis, há a Resolução da Diretoria Colegiada Nº 639, de 24 de março de 2022, que estabelece critérios da formulação e parâmetros microbiológicos (BRASIL, 2012; BRASIL, 2022).

De acordo com o SCCS, ao nascer, a pele de um recém-nascido é semelhante à de um adulto em termos de estruturas cutâneas, e essa semelhança persiste ao longo da vida. Embora a absorção dérmica em recém-nascidos seja comparável à de adultos quando a pele está intacta, algumas considerações específicas para essa faixa etária devem ser feitas. Isso inclui a relação entre a área de superfície da pele e o peso corporal, que muda significativamente durante o crescimento da criança. Além disso, parâmetros toxicocinéticos podem variar entre grupos etários, e a exposição da pele em bebês precisa levar em consideração as condições reais de uso do produto. Com base nisso, um fator de cálculo crucial durante a avaliação de segurança de produtos destinados a crianças é a relação entre a área superficial do corpo e o peso corporal em diferentes faixas etárias. Essa relação varia, apresentando valores como 2,3 para recém-nascidos, 1,8 para bebês de até 6 meses, 1,6 para bebês de 12 meses, 1,5 para crianças de 5 anos e 1,3 para crianças de 10 anos. Esses valores permitem a determinação de diferentes Margens de Segurança para cada faixa etária, estabelecendo MoS de 230 para recém-nascidos, 180 para menores de 6 meses, 160 para menores de 12 meses, 150 para menores de 5 anos e 130 para menores de 10 anos. A área da fralda merece atenção especial devido à suscetibilidade a microrganismos e fatores como pH e hidratação. Em geral, não são necessários fatores de avaliação adicionais para crianças quando a pele está intacta, a menos que dados específicos da substância demonstrem a necessidade de considerações adicionais, especialmente em relação à pele danificada na área da fralda (SCCS, 2023).

Em suma, o histórico do processo de avaliação de segurança de produtos reflete a evolução das preocupações sociais, científicas e regulatórias. Desde abordagens rudimentares até sistemas altamente complexos e integrados, a busca pela garantia da segurança dos produtos continua sendo um desafio contínuo e crucial em uma sociedade em constante mudança.

## 4 UMA VISÃO DE MERCADO SOBRE AS TENDÊNCIAS EMERGENTES EM SEGURANÇA DE PRODUTOS COSMÉTICOS

O Brasil está entre os países que mais consomem cosméticos em todo o mundo. Com o crescente consumo deste mercado no país, para as empresas que atuam nesse mercado, não se trata apenas de cumprir regulamentações para garantir a segurança dos consumidores, mas também de acompanhar as tendências. A variedade crescente de matérias-primas disponíveis e a busca por produtos inovadores são fatores que incentivam as empresas a investir em novas tecnologias e pesquisas. Além de garantir a qualidade e a segurança dos produtos, permite que as empresas atendam às demandas dos consumidores por produtos alinhados com as últimas tendências de beleza e cuidados com a pele. Portanto, investir em pesquisa e tecnologia é fundamental para as empresas se manterem competitivas neste mercado em constante evolução (CHIARI et al., 2012).

Para estar em constante acompanhamento das tendências, a análise de mercado é uma etapa crucial no lançamento de novos produtos, pois envolve uma compreensão aprofundada do nicho de mercado que será impactado por esses produtos. Isso requer a realização de estudos de oportunidade para avaliar o cenário em que a marca está inserida, bem como os produtos já existentes no portfólio da empresa. É essencial compreender as necessidades e intenções dos consumidores, além de analisar a concorrência e coletar *feedback* dos clientes. Essa análise abrangente fornece *insights* valiosos que orientam o desenvolvimento e o posicionamento dos produtos, garantindo que atendam às expectativas e demandas do mercado-alvo (SILVA et al., 2023).

Nas próximas seções deste trabalho, exploraremos as principais tendências que moldam cada uma das categorias de cuidados cosméticos, incluindo cuidados pessoais, perfumaria e maquiagem. Como mencionado anteriormente, entender as tendências é fundamental para a formulação de produtos que atendam às necessidades dos consumidores e se destaquem no mercado em constante evolução.

### 4.1 PRODUTOS DE CUIDADOS PESSOAIS

A pele, o maior órgão do corpo humano, atua como uma barreira física contra agressores ambientais e possui ações químicas e imunológicas protetoras, como a

liberação de peptídeos antimicrobianos. A exposição a agressores ambientais e maus hábitos de cuidados com a pele podem prejudicar a barreira da pele, levando a problemas como ressecamento e perda de água. Em resposta a isso, produtos de cuidados com a pele são usados para restaurar a hidratação e proteger contra estímulos físicos negativos, atuando de três maneiras: aumentando a água, reduzindo a perda de água e suavizando a superfície da pele (WANG et al., 2023).

A pele sensível representa uma problemática comum, frequentemente discutida nas redes sociais, com uma prevalência de 43% entre os consumidores. As principais preocupações relatadas por indivíduos com pele sensível englobam sintomas como vermelhidão, acne e ressecamento. Avaliações negativas encontradas em sites de venda de cosméticos frequentemente fazem menção a sensações de ardor, vermelhidão e ocorrência de acne, como queixas frequentes associadas à pele sensível. Adicionalmente, os consumidores estabelecem correlações entre a sensibilidade cutânea e fatores ambientais, como as transições sazonais, exposição solar e permanência em ambientes com sistemas de ar-condicionado. Este cenário evidencia a demanda por produtos específicos destinados a abordar essas questões, complementando os produtos convencionais de cuidados diários com a pele (TONG, 2023).

Dentre uma das tendências nos produtos de cuidados pessoais, destacam-se os livres de conservantes ou que utilizam conservantes alternativos aos convencionais. A preocupação com a segurança dos conservantes é um costume frequente entre os consumidores de cosméticos, visto que a utilização em quantidade excessiva pode desencadear várias reações, como dermatite de contato, sensibilização, alterações na pigmentação e acne. Cerca de 6% da população desenvolve sensibilidade a ingredientes de cosméticos, principalmente conservantes e fragrâncias, com a exposição a substâncias irritantes sendo a principal causa de inflamação cutânea não relacionada à resposta imunológica. Com isso, a escolha por formulações que minimizem este risco é preferida (CORRÊA, 2021; KELLER, 2022).

No artigo "*Patent Insights: Promoting Safety with New Preservatives*" publicado pela MINTEL em 3 de outubro de 2022, diversas alternativas foram mencionadas no contexto de formulações de produtos cosméticos. Uma dessas alternativas envolve a formulação com conservantes alternativos, como o uso de álcool. Além disso, a tecnologia de liofilização é citada como um método para retirar a umidade dos produtos, eliminando assim a necessidade de conservantes. Outra

abordagem destacada é a utilização de extratos botânicos e compostos naturais ricos em conservantes derivados de plantas, como o extrato da flor de *Lonicera*, que é conhecido por conter ácido para-hidroxibenzóico. Além da escolha da formulação, a embalagem e a apresentação final dos produtos também podem desempenhar um papel importante na redução ou eliminação do uso de conservantes. Exemplos disso incluem produtos de limpeza e cabelo em formato de barra, o uso de pós estáveis e embalagens que minimizam a entrada de ar no produto.

Além da redução de compostos potencialmente irritantes e sensibilizantes em formulações de produtos cosméticos, é viável incorporar componentes com propriedades calmantes e nutritivas. Essa abordagem visa minimizar a ocorrência de reações adversas na pele, com a finalidade de diminuir a vermelhidão, inflamação e sintomas associados à sensibilidade cutânea. Exemplos de extratos que podem ser utilizados para esse fim incluem extrato de Camélia (*Camellia sinensis*), extrato de Centella-asiática (*Centella asiatica*) e extrato de camomila. Além do aspecto calmante, há considerações relacionadas à proteção da barreira cutânea, que podem ser atendidas pela incorporação de probióticos como inulina e oligossacarídeos (HASEGAWA, 2022).

A pele sensível afeta uma grande parte da população, com sintomas como vermelhidão, acne e ressecamento amplamente discutidos nas redes sociais e a busca por alternativas de conservantes é uma tendência, devido a preocupações com segurança. Incorporar componentes calmantes e nutritivos nas formulações é uma abordagem promissora. Em resumo, as tendências visam aliar eficácia e segurança, atendendo às necessidades dos consumidores e minimizando riscos potenciais.

## 4.2 PRODUTOS DE MAQUIAGEM

Ao analisar produtos de maquiagem, há uma variedade de itens, como batons, brilhos labiais, blush, pó facial, bases e sombras, entre outros. Cada produto tem suas próprias considerações de segurança, dependendo da área de exposição e modo de uso. A exemplo disto, para garantir que batons e produtos labiais, usados principalmente para adicionar cor aos lábios, sejam seguros, podem ser considerados testes de toxicidade oral e de irritação ou sensibilização da pele. Produtos como blush, base e pó facial, que são usados para dar cor temporariamente ao rosto e cobrir imperfeições, pode-se verificar o potencial de

irritação ou sensibilização da pele, além de testes para avaliar a obstrução dos poros, como testes de comedogenicidade e acnegenicidade. Já produtos que são aplicados perto dos olhos, como sombras, lápis de olhos e delineadores, projetados para realçar as pálpebras, podem ser avaliados quanto à irritação ocular para garantir sua segurança (AMIRALIAN; FERNANDES, 2017; BRASIL, 2012; SCCS, 2023).

É importante notar que marcas de maquiagem estão cada vez mais conscientes da segurança de seus produtos. De acordo com um levantamento da Mintel, principal agência de inteligência de mercado, *insights* globais e soluções personalizadas para empresas de cosméticos, os atributos mais usados relacionados à segurança do produto na categoria de maquiagem, o "dermatologicamente testado" é um dos principais *claims*, seguido pelo *claim* "para pele sensível". Isso reflete a crescente preocupação das marcas em garantir a segurança de seus produtos para os consumidores.

A preocupação com a segurança dos produtos de maquiagem tem um grande potencial para distinguir as marcas no mercado. Além das declarações de "livre de", as empresas podem adotar uma abordagem mais positiva e proativa, explorando ingredientes e tecnologias mais seguros, o que atrai consumidores que valorizam a segurança em produtos de maquiagem (DU, 2022).

Uma das tendências observadas nesta categoria de produtos é a busca por um acabamento final mais natural. Isso requer a incorporação de ingredientes que beneficiam a pele, com ênfase na inovação relacionada à textura, à tecnologia de efeito *blur*, que suaviza a aparência de poros e rugas, e à formulação que evita acúmulos indesejados. Esses elementos contribuem para alcançar uma aparência uniforme e suavemente refinada da pele (HASEGAWA, 2023).

Outra tendência crescente nesta categoria é a eliminação de ingredientes suspeitos que, embora não estejam sujeitos a restrições regulatórias, são considerados potencialmente prejudiciais pelos consumidores. Com o aumento do interesse em ingredientes e tecnologia em várias categorias, surge a oportunidade de uma comunicação mais transparente. Diante disso, algumas marcas estão priorizando a substituição de ingredientes controversos em suas linhas de maquiagem, como o uso de pó de mica siliconado para substituir o talco. O talco é considerado controverso devido à preocupação de estar contaminado com amianto, uma fibra carcinogênica, caso não seja devidamente purificado de acordo com os padrões de qualidade cosmética. As marcas podem comunicar os benefícios da

substituição de ingredientes e tecnologia, em vez de focar apenas nos aspectos negativos, destacando assim seu compromisso com a segurança e a qualidade (DONAHUE, 2018; DU, 2022).

#### 4.3 PRODUTOS DE PERFUMARIA

A indústria de fragrâncias enfrenta desafios crescentes na obtenção de matérias-primas essenciais. No entanto, isso oferece uma oportunidade significativa para as marcas se envolverem de forma mais aberta e informativa com os consumidores, especialmente porque a maioria dos consumidores deseja maior transparência na produção de fragrâncias. Para desenvolver produtos de perfumaria mais seguros e ambientalmente conscientes, as marcas podem adotar tecnologias de ponta que vão além de embalagens ecológicas. Além disso, é possível aumentar a transparência na obtenção de ingredientes naturais usando medições e ferramentas digitais que ofereçam informações detalhadas e claras. Além disso, a exploração do potencial da inteligência artificial generativa pode ajudar a reduzir o desperdício de matérias-primas e agilizar o processo de reformulação, contribuindo assim para o desenvolvimento de produtos de fragrâncias mais seguros e sustentáveis (HASEGAWA, 2023).

As tendências no desenvolvimento de produtos de perfumaria destacam a importância da tecnologia e da inteligência artificial para compreender a preferência dos consumidores por determinadas fragrâncias e agregar valor na criação de produtos. Além disso, a neurociência é mencionada como uma ferramenta para validar alegações relacionadas aos produtos perfumados. Há também ênfase na integração das fragrâncias no cotidiano digital dos consumidores para o bem-estar. Outro ponto-chave é a mudança no foco da sustentabilidade, onde a composição do produto ganha destaque, superando a ênfase tradicional na embalagem, e surgindo oportunidades como a reciclagem de ingredientes. Essas tendências indicam uma evolução no setor de fragrâncias em direção a produtos mais tecnologicamente avançados, orientados pelo bem-estar do consumidor e sustentáveis em sua composição (SHARMA, 2023).

Outro aspecto frequentemente analisado diz respeito à avaliação da concentração de alérgenos nos produtos de perfumaria, uma vez que as fragrâncias figuram entre os ingredientes com maior potencial de desencadear alergias e sensibilizações cutâneas. Nesse contexto, uma das estratégias para minimizar essa

possibilidade envolve a eliminação ou redução de compostos alergênicos específicos presentes na composição das fragrâncias, como é o caso do limoneno e do linalol. Além disso, os produtos têm como objetivo fortalecer a confiança do consumidor por meio da eliminação de potenciais agentes alergênicos e pela divulgação transparente de todos os ingredientes utilizados (PANICO, 2019).

## 5 INGREDIENTES POTENCIALMENTE SENSIBILIZANTES

No campo da cosmetologia, a avaliação de ingredientes utilizados em formulações é de suma importância para garantir a segurança e a eficácia dos produtos. Entre os aspectos críticos a serem considerados, destacam-se os ingredientes potencialmente sensibilizantes, que têm o potencial de desencadear reações adversas na pele dos consumidores. A recomendação do Parlamento Europeu enfatiza a avaliação abrangente de produtos cosméticos, incluindo a análise dos ingredientes utilizados na formulação, seus aspectos toxicológicos, o risco intrínseco associado a esses ingredientes e a exposição dos consumidores, tanto por meio das vias de uso previstas como por outras possíveis. Os ingredientes potencialmente sensibilizantes abrangem uma variedade de substâncias usadas na fabricação de produtos cosméticos. Esses ingredientes incluem conservantes, tensoativos, filtros UV, fragrâncias e corantes. Cada grupo de ingredientes tem suas próprias características e propriedades, que podem contribuir para a sensibilização cutânea (BRASIL, 2012; CHORILLI et al., 2009).

Nos tópicos a seguir, será discutido sobre os diferentes grupos de ingredientes sensibilizantes, os riscos associados e as medidas de segurança. A avaliação abrangente desses componentes nas formulações cosméticas desempenha um papel fundamental na garantia da segurança e da qualidade desses produtos. A identificação de riscos potenciais e a implementação de medidas de segurança adequadas são imperativas para o desenvolvimento de produtos de beleza que atendam aos padrões de segurança mais rigorosos e às expectativas dos consumidores em relação à saúde de sua pele.

### 5.1 CONSERVANTES

Os conservantes desempenham um papel essencial na preservação da longevidade e na garantia da segurança desses produtos, devido às suas propriedades antissépticas e antifúngicas. No entanto, estudos indicam que alguns conservantes podem apresentar potencial para desencadear alergias e efeitos colaterais, gerando preocupações divulgadas pela mídia. Mesmo que restrições regulatórias detalhadas tenham sido implementadas em relação ao uso de conservantes na indústria cosmética, como é o caso na Europa, onde os conservantes permitidos são regulamentados pelo Anexo V do Regulamento de

Cosméticos (CE) nº 1223/2009, as autoridades continuam a enfatizar a segurança desses conservantes em colaboração com organizações relevantes, o que tem gerado um crescente interesse na segurança dos conservantes cosméticos. Além disso, conservantes naturais têm ganhado destaque como alternativas, embora exijam investigações adicionais para uma avaliação completa de sua segurança. Portanto, é essencial manter um equilíbrio entre a concentração adequada para proteger a formulação contra o crescimento microbiano e a utilização segura pelos consumidores (DRÉNO et al., 2019; JEONG, 2013).

A fim de ser considerado um conservante ideal, é necessário ser eficaz em concentrações baixas, não apresentar toxicidade, ter boa solubilidade em água, ser compatível com outros componentes, não influencie as características sensoriais do produto, demonstrar amplo espectro de ação contra bactérias e fungos, e ser economicamente viável (FERNANDES et al., 2013).

O nível de risco microbiológico é influenciado pela consistência física do produto. Dessa forma, soluções à base de água e emulsões óleo-em-água são altamente propensas à contaminação por microrganismos. Em contraste, emulsões à base de água-em-óleo são menos suscetíveis, uma vez que a fase contínua de óleo age como uma barreira impedindo a penetração de microrganismos na fase aquosa e também dificulta a disseminação do crescimento microbiano pelo sistema. No entanto, se ocorrer separação em uma formulação desse tipo, a fase aquosa separada fica altamente vulnerável à contaminação. Emulsões à base de água-em-óleo, embora menos propensas à contaminação microbiana, geralmente são mais desafiadoras de preservar (CROSHAW, 1977).

A ANVISA, por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 29, datada de 1 de junho de 2012, definiu uma lista de substâncias com ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Esses conservantes são considerados substâncias adicionadas a esses produtos com o principal propósito de preservá-los contra danos ou deterioração causados por microrganismos durante a fabricação e o armazenamento, além de proteger o consumidor contra contaminação acidental durante o uso do produto. A RDC 29/2012 estabelece um total de 57 substâncias que podem ser usadas como conservantes antimicrobianos (BRASIL, 2012).

Entre os conservantes mais comumente utilizados pela indústria cosmética, destacam-se o fenoxietanol, a metilcloroisotiazolinona e metilisotiazolinona, o metilparabeno e o propilparabeno. Contudo, esses conservantes têm sido objeto de

controvérsias relacionadas ao seu potencial de desencadear reações alérgicas ou suspeitas de efeitos estrogênicos e antiandrogênicos (CORRÊA, 2018). Embora alguns estudos não tenham encontrado evidências de que produtos cosméticos contendo esses conservantes representem riscos significativos para a saúde, uma vez que a absorção e acumulação desses agentes antimicrobianos nos tecidos é considerada improvável (CHERIAN, 2020; DRÉNO, 2019), e suas concentrações nos produtos em questão geralmente estão abaixo dos limites máximos permitidos, algumas empresas do setor cosmético têm optado por remover esses ingredientes devido à pressão dos consumidores em busca de produtos que sejam "livres de" conservantes irritantes (CORRÊA, 2018).

Para a garantia da segurança do produto com concentrações adequadas de conservantes a fim de conservação do produto, sem desencadear possíveis reações adversas, deve-se respeitar a máxima concentração autorizada na legislação vigente de cada país e estar atento às limitações de uso e advertências. Apesar disso, com a crescente publicação de pesquisas sugerindo que conservantes como o butilparabeno e o propilparabeno são desreguladores endócrinos, os consumidores estão cada vez mais preocupados com o impacto dos produtos de cuidados pessoais em seus hormônios (BŁĘDZKA; GROMADZIŃSKA; WAŚOWICZ, 2014; CORRÊA, 2018).

Como estratégia para a redução ou eliminação dos conservantes sensibilizantes, podem-se adotar medidas preventivas ao desenvolvimento de microrganismos, como Boas Práticas de Fabricação (BPF) e embalagens apropriadas ao produto, impedindo danos do ambiente ao produto e dificultando a entrada de microrganismos. Adicionalmente, é possível criar formulações com baixa atividade de água, visto que a disponibilidade de água no produto promove o maior crescimento de fungos e bactérias. Utilizar pH menor que 4 ou acima de 10, pode ser útil em formulações em que não são deixadas sobre a pele por longos períodos, já que alguns microrganismos sofrem danos metabólicos ou são estressados por condições extremas de pH. Conservantes naturais e ingredientes multifuncionais, em que atuam como conservantes de maneira secundária como álcoois, óleos essenciais, extratos e surfactantes que possuem propriedades antimicrobianas, podem ajudar os produtos a atender às alegações de segurança, ao mesmo tempo em que inibem eficazmente o crescimento de fungos e bactérias (VARVARESOU et al., 2009).

## 5.2 TENSOATIVOS

Os tensoativos ou surfactantes fazem parte de um grupo diverso de ingredientes utilizados em detergentes e produtos para limpeza. Suas moléculas são compostas de uma porção polar e uma porção apolar, permitindo a interação da molécula com óleos e gorduras apolares e a água e outros compostos polares. Podem ser classificados em tensoativos aniônicos, catiônicos, não iônicos e anfóteros (DALTIM, 2011; IVANKOVIĆ; HRENOVIĆ, 2010).

Tensoativos aniônicos são aquelas moléculas em que, ao entrar em contato com a água, revelam sua carga da porção polar como negativa, sendo utilizados principalmente em shampoos, sabonetes e detergentes. Os surfactantes aniônicos são frequentemente usados para fins farmacêuticos e de limpeza devido ao seu forte poder de detergência e sua propriedade de formação de espuma. Em decorrência do seu alto poder de limpeza, a pele é a parte do corpo humano mais afetada pelos surfactantes aniônicos, visto que podem remover a camada lipídica protetora em excesso (DALTIM, 2011; OKASAKA et al., 2019).

Os tensoativos com carga positiva na parte polar são denominados tensoativos catiônicos e grande maioria dos representantes dessa classe possui um nitrogênio quaternário. Por conta da sua baixa solubilidade em água, não apresentam bom poder de limpeza, porém, sua afinidade com substratos carregados negativamente faz deles bons amaciadores, lubrificantes e antiestáticos. Desta forma, são mais utilizados em condicionadores e amaciantes de roupas (CARNELÓS et al., 2017).

Os tensoativos não-iônicos são surfactantes que não dissociam em íons em soluções aquosas e são classificados de acordo com o seu grupo hidrofílico. O grupo hidrofílico de surfactantes não-iônicos pode ser de grupo polioxietileno, grupos glicerila ou grupos sorbitol, podendo ser escolhidos a depender da aplicação. Os surfactantes não-iônicos, de acordo com o equilíbrio do grupo hidrofílico e do grupo lipofílico, possuem solubilidades diferentes. O equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB) é um indicador que quantifica esse equilíbrio relativo e indica as características dos surfactantes não iônicos para a escolha de um surfactante para aplicações específicas, como emulsificantes ou como agentes de limpeza (NAKAMA, 2017).

Tensoativos anfotéricos a depender do pH do meio, adquirem carga positiva ou negativa, ou seja, se o meio da formulação for ácido, adquirem carga positiva, se meio básico, carga negativa. Têm médio poder espumógeno e são menos irritativos

para a pele e as mucosas. São usados como tensoativos secundários em produtos de uso adulto e como tensoativo primário em produtos de uso infantil. Apesar de serem menos agressivos, possuem menor poder detergente, podendo conferir aos cabelos um aspecto gorduroso mesmo após a limpeza. Por conta disso, não são utilizados como único tensoativo em formulações, sendo que melhores resultados são obtidos quando associados a tensoativos aniônicos, com maior poder de limpeza. O shampoo deve ter uma boa ação detergente para cumprir sua finalidade, mas não deve retirar a oleosidade natural dos cabelos, deixando-os opacos e ressecados, além de não causar irritação no couro cabeludo (SANTA BÁRBARA et al., 2007; SILVA et al., 2015).

Os tensoativos de uso cosmético geralmente não apresentam grande potencial toxicológico com os usuários, devido ao fato de serem enxaguados e não permanecerem em contato por longos períodos no couro cabeludo e pele. Contudo, descobertas recentes indicam o potencial efeito tóxico em ambientes marinhos de surfactantes usados em shampoos, podendo estes efeitos cumulativos atingirem os seres humanos por meio da alimentação. Apesar de seu potencial irritativo em consumidores ser limitado a ação durante o processo de limpeza, deve-se levar em conta os efeitos de sensibilização e irritação local do couro cabeludo e da mucosa ocular (SILVA et al., 2015).

De acordo com a *Mintel Personal Care Consumers* dos EUA, de outubro de 2014, os sulfatos, representados pelos surfactantes aniônicos, são um dos ingredientes cosméticos mais evitados, impulsionados pela atenção negativa da mídia, bem como pelo aumento da utilização do atributo “livre de sulfato” na categoria de cuidados pessoais. Em 2014, os compradores americanos, especialmente os mais jovens e as famílias com crianças, mostraram uma preocupação crescente com os sulfatos, com 26% dos entrevistados afirmando evitar sulfatos, em comparação com 22% em 2012.

No âmbito dos cosméticos e produtos de beleza, a utilização de tensoativos desempenha um papel crucial na remoção de impurezas e na melhoria da consistência desses produtos. No entanto, é importante destacar que alguns desses tensoativos têm suas raízes em recursos insustentáveis, como óleo de palma e combustíveis fósseis, cuja produção contribui significativamente para a desflorestação, conforme apontado pelo Fundo Mundial para a Natureza (WWF, *World Wide Fund for Nature*). Diante desse cenário, a incorporação de surfactantes sustentáveis, como alquil poliglucosídeo (APG) ou sofrorolípido ácido (ASL), nas

formulações cosméticas representa uma oportunidade para as empresas demonstrarem seu compromisso com a sustentabilidade ambiental. Os consumidores, cada vez mais conscientes, valorizam ingredientes naturais, percebendo-os como opções mais seguras e saudáveis. Dessa forma, a adoção de ingredientes sustentáveis não apenas contribui para a diferenciação das marcas no mercado, mas também atende às crescentes demandas por produtos mais éticos e ambientalmente responsáveis (MINTEL, 2023; YORKE; AMIN, 2021).

### 5.3 FILTROS UV

Os filtros ultravioletas (UV) são substâncias químicas que podem absorver ou refletir a luz UVB, de comprimento de onda entre 290 e 320 nm, e UVA com comprimento de onda entre 320 e 400 nm, protegendo a pele contra os efeitos nocivos da radiação UV. Esses filtros são amplamente utilizados em produtos cosméticos para prevenir danos causados pela exposição ao sol. Nos Estados Unidos, o FDA permite o uso de 16 filtros UV em cosméticos, enquanto a União Europeia permite o uso de 27 componentes em produtos cosméticos, com o objetivo de proteger a saúde da pele contra os raios UV (WANG et al., 2016).

No Brasil, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 600, de 9 de fevereiro de 2022, trata da permissão de filtros ultravioleta em produtos cosméticos. Essa resolução estabelece uma lista contendo 36 filtros, determinando as concentrações máximas permitidas para o uso desses filtros, assim como quaisquer restrições associadas à sua aplicação em produtos cosméticos. Essa regulamentação visa garantir a segurança e a conformidade dos produtos cosméticos que utilizam esses filtros, protegendo os consumidores e garantindo padrões adequados de qualidade e eficácia (BRASIL, 2022).

A exposição excessiva ao sol sem proteção é amplamente reconhecida como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de tumores malignos na pele. Nesse contexto, a utilização de substâncias destinadas à proteção cutânea, como os filtros UV, ganha destaque significativo no cenário do mercado de produtos cosméticos. A busca pelo desenvolvimento de fotoprotetores eficazes e seguros é impulsionada pelo entendimento aprofundado de seus mecanismos de ação e formulações. Além de sua função primordial na defesa contra os danos causados pelos raios ultravioletas, os filtros solares e fotoprotetores também podem

desempenhar um papel importante na hidratação e rejuvenescimento da pele (CABRAL, 2013).

Os filtros UV podem ser categorizados como filtros orgânicos e inorgânicos. Os filtros UV orgânicos são conhecidos como filtros químicos devido ao seu mecanismo de ação envolver alterações químicas em suas moléculas, impedindo que a radiação UV atinja a pele. Por outro lado, os filtros UV inorgânicos são denominados filtros físicos, pois sua ação protetora contra a radiação solar está relacionada a fenômenos físicos, como a dispersão e reflexão da radiação UV. Essa distinção é fundamental no desenvolvimento de protetores solares, pois os filtros inorgânicos oferecem vantagens como fotoestabilidade e baixa irritabilidade, mas podem causar o indesejado efeito esbranquiçado nos produtos finais. Para superar esse desafio estético, várias alternativas têm sido exploradas, incluindo o uso da nanotecnologia (MANAIA, 2013).

Apesar de, em princípio, os protetores solares serem formulados para aplicação externa sobre as camadas superficiais da pele, há a constatação de que esses produtos podem desencadear efeitos adversos, como dermatite ou alergias, além da possibilidade de penetrar na pele. Essa suposição levou a realização de diversos estudos toxicológicos, e pesquisas preliminares em animais de experimentação sugerem que determinados filtros UV orgânicos possuem efeitos significativos, como ação estrogênica e antitireoidiana, embora as variações nos níveis hormonais de voluntários humanos após a aplicação de protetores solares tenham demonstrado resultados moderados (GIOKAS; SALVADOR; CHISVERT, 2007).

No contexto do desenvolvimento de protetores solares mais seguros, a fotoestabilidade e a avaliação de sua toxicidade humana e ambiental emergem como grandes desafios. A fotoestabilidade desses produtos desempenha um papel crítico na garantia de sua eficácia e segurança, uma vez que protetores solares com filtros UV orgânicos instáveis podem gerar subprodutos de degradação sob a exposição à luz solar, comprometendo sua capacidade de proteção. Além disso, é crescente a preocupação sobre o impacto dos filtros UV no meio ambiente e em organismos aquáticos. Estudos recentes destacaram os efeitos prejudiciais desses filtros em várias espécies marinhas, incluindo algas, crustáceos, corais e peixes. Adicionalmente, há preocupações quanto à capacidade de certos filtros UV em atravessar a barreira cutânea e entrar na corrente sanguínea, sendo que o tamanho das partículas desempenha um papel significativo, pois nanopartículas de menor

tamanho podem induzir reações citotóxicas. Em relação aos filtros UV orgânicos, relatórios demonstraram sua presença em amostras biológicas, como urina e sangue, especialmente derivados de benzofenona e cinamato. Para mitigar possíveis efeitos sistêmicos, podem ser aplicadas estratégias preventivas, como o uso de esferas de silício ou sílica mesoporosa, as quais são técnicas que consistem em envelopar o filtro solar nos poros da sílica mesoporosa ou nas esferas de silício, aumentando a fotoestabilidade do filtro e potencialmente diminuindo sua penetração na pele. Essas considerações são fundamentais no desenvolvimento de protetores solares mais seguros e eficazes, atendendo às crescentes preocupações ambientais e de saúde pública (AMBROGI et al., 2013; JESUS et al., 2022).

Os protetores solares mais atuais desempenham um papel vital na defesa contra os danos provocados pelos raios UV. Para desenvolvê-los, é necessário escolher cuidadosamente os seguros e eficazes, sujeitos a rigorosos testes de segurança, incluindo avaliações de fotoestabilidade e toxicidade. Esses filtros, incorporados em produtos de proteção solar previne queimaduras solares e fornecem uma barreira eficaz contra os danos de longo prazo causados pela exposição ao sol, tais como o envelhecimento precoce da pele e a supressão do sistema imunológico. Além disso, eles têm potencial para evitar o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas na pele. A pesquisa nesse campo está constantemente progredindo, buscando novas alternativas que atendam aos mais altos padrões de segurança e eficácia, destacando a importância dos protetores solares na preservação da saúde da pele tanto de crianças quanto de adultos (NOHYNEK; SCHAEFER, 2001).

#### 5.4 CORANTES E PIGMENTOS

Corantes e pigmentos são substâncias produzidas por meio de síntese, extração, isolamento ou derivada de alguma fonte, como vegetal, animal ou mineral que, quando adicionados ou aplicados em alimentos, medicamentos, produtos cosméticos ou diretamente no corpo humano, têm a capacidade de conferir uma coloração a esses produtos ou ao corpo. A cor de um cosmético aumenta o desejo do consumidor pela sua compra, podendo influenciar positivamente no sucesso nas vendas do produto (POLONI; DE LUCA, 2007; SCHIOZER et al., 2013).

A distinção entre pigmentos e corantes é relacionada às suas características das partículas e à sua solubilidade no ambiente em que são utilizados, influenciada

por grupos químicos específicos presentes na estrutura dos compostos. Corantes são substâncias solubilizadas no meio em que estão presentes, apresentando um tamanho de partícula inferior. Já corantes se encontram na formulação de maneira suspensa no produto, apresentando um tamanho de partícula maior (SARON; FELISBERTI, 2006).

A fim de garantir a utilização segura desses ingredientes, o Regulamento Europeu estabeleceu uma lista de corantes permitidos. No âmbito do Regulamento Europeu de Produtos Cosméticos (EC 1223/2009), são definidas substâncias químicas que podem ser proibidas, regulamentadas ou permitidas, desde que atendam aos critérios regulatórios necessários para serem utilizadas como ingredientes em produtos cosméticos e de cuidados pessoais. Especificamente, os corantes e pigmentos permitidos estão detalhados no Anexo IV. Essas regulamentações são essenciais para garantir que os produtos cosméticos sejam seguros para uso pelos consumidores, protegendo sua saúde e bem-estar. Ao estabelecer listas de ingredientes permitidos, como corantes e pigmentos, o regulamento europeu visa assegurar a conformidade com os padrões de segurança estabelecidos, proporcionando maior confiança aos consumidores em relação aos produtos que utilizam em sua rotina de cuidados pessoais. Essa abordagem regulatória é fundamental para a indústria de cosméticos, que busca continuamente desenvolver produtos de alta qualidade e segurança para atender às necessidades do mercado (LORES et al., 2016).

No Brasil, as medidas regulatórias para corantes e pigmentos utilizados em cosméticos são estabelecidas pela ANVISA na RDC de número 628 de 10 de março de 2022. Essa regulamentação visa assegurar a segurança e a qualidade dos produtos cosméticos, especificamente em relação ao uso de corantes e pigmentos. A ANVISA exige que os corantes e pigmentos utilizados em cosméticos estejam em conformidade com os padrões e restrições determinados, buscando garantir que sejam seguros para a saúde humana e não representem riscos à segurança dos consumidores. Para isso, são estabelecidos limites de concentração, listas de corantes permitidos e regras específicas sobre sua utilização em produtos cosméticos, buscando assegurar a segurança e minimizar os potenciais riscos associados a esses componentes nos produtos de uso pessoal (BRASIL, 2022).

Os corantes e pigmentos são amplamente utilizados em tinturas capilares e batons, destacando-se pela quantidade e variedade de cores que oferecem, mas também estão associados a um maior risco de desenvolvimento de alergias e

desconforto para os consumidores. Corantes sintéticos, em particular, são conhecidos por desencadear reações de hiperatividade em crianças e alergias quando ingeridos. Além disso, no que diz respeito ao impacto ambiental, o processo de síntese e tingimento desses corantes frequentemente resulta em poluição da água, exigindo tratamentos dispendiosos e especializados para remediar o problema. Por outro lado, corantes naturais são frequentemente processados por métodos biodegradáveis, mais econômicos e menos complexos. Uma alternativa promissora para substituir corantes e pigmentos sintéticos é a adoção de corantes naturais, alguns dos quais têm a notável capacidade de mudar de cor em resposta às variações de pH. Isso não só pode atender às demandas estéticas dos produtos, mas também reduzir potencialmente os riscos associados aos corantes artificiais (CANHEDO; REIS, 2016; CHYOSHO; FREITAS, 2018).

Os consumidores manifestam o desejo por corantes capilares que proporcionem uma estética visual desejada, mas simultaneamente expressam preocupações em relação à presença de uma alta quantidade de produtos químicos nesses produtos, o que pode potencialmente resultar em danos ao cabelo ou irritações na pele. Essas preocupações dos consumidores estão diretamente relacionadas às regulamentações e à segurança dos ingredientes utilizados em produtos cosméticos. Nesse contexto, a inovação na indústria de corantes capilares tem se voltado para atender às demandas por produtos mais seguros e naturais, explorando corantes naturais como alternativas. No entanto, essa busca por ingredientes mais seguros também enfrenta desafios técnicos, como a capacidade dos corantes naturais em proporcionar a mesma eficácia que os corantes tradicionais, o que é um aspecto relevante tanto para a indústria quanto para os órgãos reguladores. Portanto, é fundamental compreender o cenário de inovação e regulamentação em relação aos corantes capilares, considerando as crescentes preocupações dos consumidores e a busca por alternativas mais seguras e naturais na formulação desses produtos (CHAN, 2022).

De acordo com KinShen Chan, analista sênior de produtos de beleza e cuidados pessoais em seu artigo na Mintel, as marcas podem considerar a incorporação de ingredientes naturais em suas formulações para comunicar que um produto é mais seguro, alinhando-se à tendência contínua de beleza limpa em crescimento no segmento de corantes capilares. Além disso, as marcas podem explorar a oportunidade de destacar benefícios adicionais relacionados à proteção, como a proteção do couro cabeludo, e comunicar aos consumidores sobre como

isso é alcançado por meio de atributos como ausência de amônia, a fim de construir ainda mais confiança. Para aprimorar a conveniência da coloração em casa, as marcas podem investigar a oferta de experiências aprimoradas por meio do uso de dispositivos específicos para corantes capilares. Isso pode incluir a entrega de conveniência, como uniformidade na aplicação, com a ajuda desses dispositivos.

## 5.5 FRAGRÂNCIAS

Presentes em uma ampla variedade de cosméticos, desde perfumes até produtos para a pele, os ingredientes de fragrância são usados em cremes, loções, detergentes e vários outros produtos pessoais e domésticos. Devido à ampla utilização, a exposição potencial a esses materiais nos consumidores é muito alta, especialmente para produtos que entram em contato direto com a pele. Com isso, é essencial minimizar o número de possíveis distúrbios cutâneos relacionados ao uso de fragrâncias, incluindo dermatite irritante, discromia, dermatite de contato alérgica e fotossensibilidade associada às fragrâncias (BICKERS et al., 2003).

Um determinado produto de fragrância pode conter de 50 a 300 ingredientes diferentes, qualquer um dos quais pode conferir ao produto certa vantagem estética e comercial em que a casa de fragrância desenvolvedora protege e dificilmente revela com precisão a sua composição. Como os detalhes dos ingredientes e formulações são cuidadosamente guardados por cada organização proprietária, a indústria de fragrâncias é frequentemente percebida como sendo menos transparente pelos consumidores. Em geral, três áreas são motivo de preocupação: os efeitos prejudiciais de produtos químicos de fragrância na pele, incluindo dermatite irritante, dermatite de contato alérgica, fototoxicidade e fotoalergia; os efeitos tóxicos que podem surgir por meio da absorção transdérmica do produto químico de fragrância; consequências ambientais de produtos químicos de fragrância em esgoto e águas residuais provenientes de estações de tratamento de esgoto (BICKERS et al., 2003; FORD et al., 2000).

As fragrâncias são comuns desencadeadores de reações adversas, afetando pessoas de todas as idades e causando reações que variam desde urticária de contato a dermatite de contato sistêmica. Isso levou a esforços para identificar alérgenos nas fragrâncias, visando prevenir sensibilizações. Existem mais de 2.500 ingredientes de fragrâncias em perfumes, sendo pelo menos 100 deles alérgenos de contato conhecidos, os quais podem ser visualizados nos ANEXOS 1 a 4. A maioria

dos consumidores é exposta a esses ingredientes de várias fontes diariamente. Análises revelaram que alérgenos estão presentes em muitos produtos cosméticos, incluindo os rotulados como "sem fragrância", tornando difícil evitar a exposição, seja devido à utilização de ingredientes de fragrâncias como conservantes ou para ocultar odores, ou pelo uso de produtos botânicos (CHENG; ZUG, 2014; JOHANSEN, 2003).

Uma abordagem promissora para prever e evitar o surgimento de reações adversas com a utilização das fragrâncias é entender a relação entre a estrutura química e a capacidade alergênica. A reatividade química presente em grupos químicos comuns dessas substâncias pode ajudar a prever seu potencial alergênico, com esforços contínuos para aprimorar esses modelos e ampliar o conhecimento nessa área (PATLEWICZ et al., 2002).

Além de conhecer os alérgenos nas fragrâncias, é aconselhável utilizar fragrâncias regulamentadas por instituições de renome internacional, como a Associação Internacional de Fragrâncias (IFRA, *International Fragrance Association*), que estabelecem diretrizes e protocolos operacionais e define normas para o uso de certos compostos. Em conjunto com a IFRA, existe o Instituto de Pesquisa de Materiais de Fragrância (RFIM, *Research Institute of Fragrance Materials*), uma instituição dos Estados Unidos que colabora com a IFRA para testar e avaliar a segurança de fragrâncias (ANDRADE, 2021).

A ampla utilização de ingredientes de fragrância em diversos produtos cosméticos e domésticos, juntamente com a exposição diária dos consumidores a essas substâncias, apresenta desafios significativos em relação a reações cutâneas adversas, como dermatite e alergias. A complexidade das composições de fragrâncias, que podem conter dezenas de ingredientes, torna difícil identificar e evitar alérgenos conhecidos. Além disso, mesmo produtos rotulados como "sem fragrância" podem conter ingredientes fragrantes ocultos. Uma abordagem promissora para prevenir reações adversas é compreender a relação entre a estrutura química dessas substâncias e seu potencial alergênico. No entanto, garantir a segurança do consumidor também envolve a regulamentação de fragrâncias por organizações como a IFRA e o RFIM. Nos próximos anos, a segurança do consumidor continuará a ser uma prioridade, impulsionando a busca por ingredientes de bioengenharia e produtos não irritantes e livres de alérgenos nas formulações cosméticas (GOODSITT, 2021).



## 6 PROPOSTAS DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS

Considerando as informações discutidas ao longo deste trabalho, para a garantia da segurança dos produtos cosméticos, um aspecto crucial a ser considerado é a seleção de ingredientes, priorizando aqueles com baixa capacidade sensibilizante e observando as concentrações preconizadas por órgãos reguladores e normativas específicas. Diante dessa premissa, este capítulo se propõe a apresentar três formulações distintas, abrangendo as categorias de cuidados pessoais, perfumaria e maquiagem, onde cada composição incorpora ingredientes com um menor potencial de irritação cutânea. Essas sugestões de fórmulas, acompanhadas de seus respectivos procedimentos de preparação, visam não apenas atender aos requisitos de eficácia dos produtos, mas também garantir a segurança e o conforto dos consumidores, alinhando-se às tendências de produtos cosméticos mais seguros e de qualidade.

### 6.1 LOÇÃO CORPORAL HIDRATANTE

A hidratação da pele deve ser cuidadosamente regulada, visto que a água é essencial para o seu funcionamento normal e principalmente da sua camada externa, o estrato córneo. A retenção de água no estrato córneo depende da presença de agentes higroscópicos naturais dentro dos corneócitos, como glicerol, e os lipídios intercelulares organizados ordenadamente para formar uma barreira para perda transepidermica de água (TEWL, *Transepidermal Water Loss*). O conteúdo de água na barreira cutânea é necessário para a maturação adequada das camadas externas e a descamação da pele. Consequentemente, a preservação da hidratação da pele com o auxílio de produtos cosméticos, como loções hidratantes, desempenha um papel fundamental na promoção de uma aparência saudável. Assim, a primeira sugestão de formulação escolhida é uma loção hidratante corporal (VERDIER-SÉVRAIN; BONTÉ, 2007).

Para a formulação de uma loção corporal hidratante, tomou-se como base a proposta por Débora Gonçalves Chiarato, Letícia Santos Silva Camargo e Iara Lúcia Tescarollo em seu trabalho intitulado "Proposta de fórmula eco-amigável para hidratante corporal". Algumas adaptações específicas foram realizadas para o contexto de ingredientes com menor potencial sensibilizante. A relação dos ingredientes utilizados, suas concentrações, funções e a fase em que serão

empregados (FA, Fase Aquosa; FO, Fase Oleosa; FF, Fase Final) encontra-se detalhada na TABELA 1 abaixo. Esta tabela proporciona uma visão completa dos componentes da formulação e de como eles contribuem para a eficácia e segurança do produto.

TABELA 1 - RELAÇÃO DE INGREDIENTES PARA A LOÇÃO HIDRATANTE.

<b>Ingredientes</b>	<b>Concentração</b>	<b>Função</b>	<b>Fase</b>
<i>Cetearyl Olivatate (and) Sorbitan Olivatate</i>	5,00%	Emulsionante	FO
<i>Cetyl Palmitate (and) Sorbitan Palmitate Olivatate</i>	1,00%	Emulsionante	FO
<i>Tocopheryl Acetate</i>	0,50%	Antioxidante	FO
<i>Citric acid</i>	0,10%	Corretor de pH e Sequestrante	FA
<i>Glycerin</i>	5,00%	Umectante	FA
<i>Ethylhexylglycerin</i>	1,00%	Conservante	FA
<i>Chamomilla Recutita (Matricaria) Flower Extract</i>	2,00%	Calmante	FF
<i>Aqua</i>	84,50%	Veículo	FA

FONTE: adaptado de CHIARATO; CAMARGO; TESCAROLLO, 2019.

NOTA: FO – Fase Oleosa; FA – Fase Aquosa; FF – Fase Final.

O *Cetearyl Olivatate (and) Sorbitan Olivatate* se trata de um emulsionante não iônico criado pela combinação de ácidos graxos provenientes do óleo de oliva, cuja composição química é semelhante aos lipídios presentes na superfície da pele. Esta combinação simplifica a criação de emulsões e permite a redução de outros componentes na fórmula, melhorando a experiência sensorial e a estabilidade. A cera vegetal *Cetyl Palmitate (and) Sorbitan Palmitate Olivatate* é usada para estabilizar a fase oleosa. A fim de prevenir a oxidação dos óleos vegetais, utilizou-se o acetato de tocoferol como antioxidante e o ácido cítrico como agente sequestrante (CHIARATO; CAMARGO; TESCAROLLO, 2019).

O sistema conservante da formulação selecionado foi a etilhexilglicerina, um antimicrobiano não listado na lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes pela ANVISA. Com isso, pode ser utilizado em formulações como conservante sem ser mencionado como tal na rotulagem (ALMEIDA et al., 2018).

Além disso, de acordo com o *Final Safety Assessment of Alkyl Glyceryl Ethers As Used in Cosmetics* da Revisão de Ingredientes Cosméticos (CIR, *Cosmetic Ingredient Review*) de 2013, a etilhexilglicerina é classificada como não irritante dérmico, não fototóxico e não sensibilizante, sendo seguro para uso em cosméticos em concentrações de até 8%. Com isso, pôde-se considerar este conservante como sendo o ideal para a proposta da fórmula de ser livre de conservantes potencialmente irritantes.

O ingrediente ativo escolhido foi o extrato glicólico de camomila. A camomila, cientificamente conhecida como *Matricaria recutita* ou *Matricaria chamomilla*, pertence à família *Asteraceae* e é uma planta herbácea originária do norte da Europa. Suas partes utilizadas em cosméticos são as flores e folhas, contendo componentes ativos conhecidos por suas propriedades calmantes. Além disso, a Camomila é empregada em formulações antienvhecimento devido à proteção contra raios UV e seus efeitos antioxidantes (MORAES et al., 2019). Estudos também apontaram benefícios analgésicos, anti-inflamatórios, antioxidantes e antibacterianos para a pele (FERNANDES, 2020). A aplicação de extrato de Camomila demonstrou aumento na hidratação da pele após 2 horas da primeira aplicação, com melhorias significativas após 30 dias. Além disso, formulações contendo extrato glicólico de Camomila apresentaram estabilidade, sem alterações de cor, odor, consistência ou separação de fases ao longo do tempo (NÓBREGA, 2010).

O método de preparo consiste na técnica de emulsificação por inversão de fases, onde ocorre a mistura das Fases Aquosas e Oleosas previamente homogeneizadas e aquecidas, seguida de agitação intensa em agitador mecânico. A técnica de emulsificação por inversão de fases refere-se a um método de preparação de emulsões, que são sistemas heterogêneos compostos por duas fases imiscíveis, geralmente água e óleo, onde uma fase é dispersa na outra na forma de pequenas gotículas. Nesse contexto, a emulsificação por inversão de fases é um processo que envolve a inversão das fases de uma emulsão, ou seja, a fase aquosa passa a ser a fase dispersa, enquanto a fase oleosa torna-se a fase contínua. Essa técnica é utilizada principalmente na indústria cosmética e farmacêutica para produzir emulsões de forma mais eficaz e estável (GOTO, 2011). Ela é especialmente útil quando se deseja incorporar ingredientes ativos solúveis em óleo em produtos à base de água, como cremes e loções. O processo de emulsificação por inversão de fases geralmente envolve a utilização de tensoativos ou

emulsionantes que auxiliam na estabilização da emulsão, garantindo que as fases permaneçam dispersas por mais tempo, evitando a separação (FERREIRA, 2000).

## 6.2 DESODORANTE EM CREME

Desodorantes são cosméticos tópicos que atuam inibindo o odor sudoral gerado, principalmente, na área axilar onde há uma alta concentração de glândulas sudoríparas. Embora o suor dessas glândulas seja inicialmente inodoro, a secreção contém lipídios que proporcionam um meio de crescimento para bactérias que vivem na pele. Essas bactérias interagem com os lipídios, convertendo-os em compostos que têm um odor característico de suor. Além da higiene pessoal básica, o controle de odor pode ocorrer por meio de agentes antimicrobianos, anti-transpirantes, fragrâncias ou qualquer combinação destas estratégias. Os desodorantes não bloqueiam a transpiração, sendo preparações com ou sem fragrância que disfarçam o odor pelo perfume presente na formulação ou por criar um ambiente mais ácido e inóspito para bactérias produtoras de odores, enquanto os antitranspirantes obstruem ou bloqueiam os poros, reduzindo a quantidade de transpiração que sai do corpo, dando assim menos substratos para as bactérias se alimentarem (DEBNATH; BABU; KUSUMA, 2011; FERRARI et al., 2015).

Diante da extensa utilização de desodorantes pelos consumidores e de algumas controvérsias relacionadas, como a possível associação com o câncer de mama e a utilização de alumínio em desodorantes, surgiu a proposta de desenvolver uma formulação de desodorante em creme sem alumínio. Para tal, a base da formulação foi inspirada no trabalho de Juciara Anastácio Vieira e Morgana Nuernberg Sartor Faraco, intitulado "Desenvolvimento de um Desodorante Utilizando Ácido Lático como Agente Antimicrobiano". Embora os ingredientes e matérias-primas específicos não tenham sido detalhados nesse trabalho, a escolha baseou-se nos componentes presentes em desodorantes em creme de marcas amplamente reconhecidas, como Herbíssimo e *L'Occitane* (HARDEFELDT; EDIRIMANNE; ESLICK, 2013).

TABELA 2 - RELAÇÃO DE INGREDIENTES PARA O DESODORANTE EM CREME.

Ingredientes	Concentração	Função	Fase
--------------	--------------	--------	------

<i>Tocopheryl Acetate</i>	0,10%	Antioxidante	FO
<i>Cetyl Alcohol</i>	3,00%	Agente de consistência	FO
<i>Glyceryl Stearate</i>	1,50%	Emulsionante	FO
<i>Cetearyl Alcohol</i>	3,50%	Agente de consistência	FO
<i>Helianthus Annuus Seed Oil</i>	2,50%	Emoliente	FO
<i>Sodium Gluconate</i>	0,10%	Sequestrante	FA
<i>Glycerin</i>	3,00%	Umectante	FA
<i>Lactic Acid</i>	1,00%	Agente antimicrobiano	FA
<i>Aqua</i>	80,30%	Veículo	FA
<i>Magnesium Stearate</i>	3,00%	Agente lubrificante	FF
<i>Chamomilla Recutita Flower Extract</i>	1,00%	Ativo calmante	FF
<i>Ethylhexylglycerin</i>	1,00%	Conservante	FF

FONTE: adaptado de VIEIRA, 2021.

NOTA: FO – Fase Oleosa; FA – Fase Aquosa; FF – Fase Final.

O antimicrobiano escolhido foi o ácido láctico, cujo efeito primordial está associado à redução do pH tanto no ambiente quanto dentro do micro-organismo alvo. Quanto ao método de preparo da emulsão, uma vez que os componentes são inicialmente imiscíveis quando misturados diretamente, deve-se dividir esses componentes em fases separadas. A etapa inicial consiste em pesar cuidadosamente os ingredientes das fases aquosas e oleosas, mantendo-os em recipientes distintos. Posteriormente, as fases são aquecidas a uma temperatura média de 75°C a 80°C, que é necessária para garantir a completa fusão das matérias-primas. Assim que a temperatura desejada é alcançada, procede-se à combinação da fase aquosa com a fase oleosa sob agitação constante. Esse processo é mantido até que a mistura atinja uma temperatura inferior a 40°C, momento em que os componentes restantes da fase final são adicionados, mantendo a agitação contínua (VIEIRA, 2021).

### 6.3 BALM LABIAL

Os lábios são um componente importante da barreira epitelial, desempenhando um papel contínuo na proteção do corpo contra microrganismos, radiação ultravioleta, alérgenos e irritantes. Quando a mucosa labial fica ressecada, pode tornar-se mais suscetível a ferimentos, causando desconforto. Portanto, o uso de produtos labiais é fundamental não apenas para proporcionar conforto, mas também para reduzir a ocorrência de traumas na região (BARROS, 2022).

Produtos labiais são produtos comuns de serem encontrados metais pesados e conservantes, representando um potencial risco para os lábios e a saúde. Esses metais como o chumbo e seus substitutos, podem afetar negativamente o corpo. A demanda global por produtos naturais e ecológicos impulsionou novas formulações de cosméticos. O *balm* labial protege contra o ressecamento e fatores ambientais e formulações atuais atendem às necessidades de nutrição e proteção labial (WAYKULE; BAGEWADIKAR; KALE, 2022).

Considerando a importância dos lábios na manutenção da integridade da barreira epitelial e sua contínua função protetora contra diversos elementos, incluindo microrganismos e radiação ultravioleta, a preservação da saúde dos lábios é fundamental. O ressecamento labial pode aumentar o risco de traumas e desconforto. Assim, é recomendável a elaboração de um *balm* labial mais seguro e eficaz, livre de metais pesados e conservantes, que podem representar riscos à saúde, em consonância com a crescente demanda global por produtos naturais e ecológicos.

A estrutura geral de um *balm* labial natural é baseada em quatro componentes: base, óleos, corantes e flavorizantes. A base, geralmente composta por ceras, desempenha um papel fundamental na determinação da textura, dureza e maciez do produto final. É possível utilizar diferentes tipos de ceras, como as de origem animal, vegetal, sintética ou mineral, em diversas combinações para obter resultados variados. Os óleos, por sua vez, complementam a base, suavizando a textura do *balm* e facilitando a aplicação nos lábios, ao mesmo tempo que oferecem propriedades antioxidantes e emolientes. Para adicionar cor aos lábios, pode-se utilizar os corantes, os quais colorem temporariamente os lábios ou adicionam uma camada de cor sobre os lábios, contanto que sejam corantes aprovados por órgãos reguladores. Por fim, os flavorizantes são ingredientes que disfarçam sabores indesejados que possam surgir, tornando a experiência do uso do *balm* labial mais agradável. A combinação criativa desses componentes permite a formulação de

*balms* labiais naturais personalizados, atendendo às preferências e necessidades dos consumidores (KADU; VISHWASRAO; SINGH, 2015).

Com base nas recomendações fornecidas por dois artigos estruturou-se a seguinte formulação, seguindo as proporções e combinações indicadas nas referências. O modo de preparo consiste em pesar a quantidade necessária de todos os ingredientes e levar os ingredientes da fase oleosa em um recipiente em banho-maria, aquecer até que todos os ingredientes estejam completamente líquidos. Após isso, adicionar o pó de beterraba e a essência, e mexer continuamente para garantir uma mistura homogênea. Por fim, despejar a mistura na embalagem final (KADU; VISHWASRAO; SINGH, 2015; MUSKAN; UMAR; PATIL, 2023).

Tabela 3: Relação de ingredientes para o *balm* labial.

<b>Ingredientes</b>	<b>Concentração</b>	<b>Função</b>	<b>Fase</b>
<i>Tocopheryl Acetate</i>	0,10%	Antioxidante	FO
<i>Candelilla Wax</i>	35,00%	Agente de consistência	FO
<i>Cocoa Butter</i>	35,00%	Emoliente	FO
<i>Carnauba Wax</i>	1,00%	Agente de consistência	FO
<i>Helianthus Annuus Seed Oil</i>	14,00%	Emoliente	FO
<i>Simmondsia Chinensis Seed Oil</i>	7,00%	Emoliente	FO
<i>Beta Vulgaris Root Extract</i>	q.s.	Corante	FF
<i>Parfum (Fragrance)</i>	q.s.	Essência e Flavorizante	FF

FONTE: adaptado de KADU; VISHWASRAO; SINGH, 2015; MUSKAN; UMAR; PATIL, 2023.

NOTA: q.s. = quantidade suficiente.

## 7 PERSPECTIVAS FUTURAS

O futuro da avaliação de segurança de produtos cosméticos possui a tendência da combinação de tecnologia avançada, regulamentações mais estritas, maior transparência e um foco crescente na sustentabilidade. No cerne dessas mudanças há o compromisso contínuo com a segurança do consumidor, permitindo que consumidores façam escolhas informadas sobre os produtos utilizados em suas rotinas diárias de cuidados com a beleza.

A tecnologia é uma peça-chave na evolução da avaliação de segurança em produtos cosméticos, permitindo a utilização de métodos avançados, como culturas de pele em laboratório e simulações computacionais, para prever com precisão a segurança desses produtos. Os modelos de pele reconstruída nos permitem fazer essas previsões sem a necessidade de testes em animais. A utilização de simulações virtuais e metodologias de avaliação *in silico* para analisar ingredientes e testar fórmulas podem acelerar a avaliação da qualidade dos produtos e contribuir de forma eficaz para o desenvolvimento de formulações mais seguras (PELLEVOISIN; BOUEZ; COTOVIO, 2018; ZHANG, 2023).

Os avanços tecnológicos remodelam a maneira como as marcas de beleza criam e os consumidores utilizam produtos. Novas tecnologias, como o metaverso, abrem portas para experimentações lúdicas e uma fusão mais profunda entre conteúdo e comércio. Com a criação de um metaverso, as marcas podem se envolver na construção de comunidades com os consumidores, co-desenvolvendo produtos mais seguros e explorando inovações. A inteligência artificial generativa está revolucionando o processo criativo, servindo como um ponto de partida no desenvolvimento de novos produtos. Com a utilização da inteligência artificial, equipes de P & D (Pesquisa e Desenvolvimento) e marketing podem usá-la para obter inspiração e validar conceitos antes do lançamento. Além disso, dispositivos inteligentes, como a impressão 3D e tecnologias de automonitoramento, impulsionam a personalização, recomendando e entregando os produtos mais adequados no momento certo, contribuindo assim para o desenvolvimento de produtos mais seguros e personalizados (HENNIGAN, 2023).

A conscientização do consumidor sobre a segurança dos produtos cosméticos continua a crescer, estando cada vez mais informados e exigindo produtos seguros e eficazes. Com isso, investir em ingredientes sustentáveis que atendam às expectativas de segurança e eficácia é fundamental e pode motivar os

consumidores a adotar determinadas marcas. Adicionalmente, a educação desempenha um papel crucial na promoção da aceitação de ingredientes menos familiares, como os biotecnológicos, garantindo que os consumidores compreendam que a segurança não é comprometida. A transparência na rotulagem e nas reivindicações de segurança será essencial. Os consumidores estão cada vez mais atentos aos produtos que usam, e as marcas devem ser transparentes sobre os ingredientes e os resultados dos testes de segurança (MCDOUGALL, 2023).

A avaliação de segurança não se limita apenas à saúde do consumidor, mas também aborda as preocupações ambientais, visto que produtos sustentáveis e práticas de produção e embalagem amigáveis ao meio ambiente são cada vez mais priorizados pelo consumidor. Diversas empresas estão buscando se reinventar para se tornarem mais ecologicamente responsáveis no dia a dia e o *marketing* sustentável emerge como uma poderosa ferramenta para que as empresas de beleza promovam seus produtos e estabeleçam relações transparentes com os consumidores. É importante ressaltar que indústrias do ramo de cosméticos não podem limitar seus esforços apenas à composição dos produtos, mas também considerar os sistemas de produção e distribuição, adotando medidas de controle e rastreabilidade robustos. Algumas empresas já revolucionaram a forma como formulam e produzem produtos de beleza, criando um novo segmento muitas vezes chamado de “*clean beauty*” (do inglês, beleza limpa). Esses produtos são formulados sem ingredientes potencialmente prejudiciais à saúde e se destacam por sua segurança, transparência na rotulagem e preocupação com a origem dos ingredientes. *Clean beauty* está associada a conceitos como ingredientes naturais, práticas sustentáveis e produtos livres de crueldade, refletindo o compromisso com a saúde dos consumidores e do planeta (SANTORO, 2022).

O futuro da avaliação de segurança de produtos cosméticos é caracterizado por inovação, tecnologia avançada, consciência do consumidor e um forte compromisso com a segurança e a sustentabilidade. Isso não apenas promete produtos mais seguros, mas também reflete uma abordagem mais holística para o bem-estar pessoal e ambiental.

## 8 CONCLUSÃO

No decorrer deste trabalho, as metodologias e regulamentações envolvidas na avaliação de segurança de produtos cosméticos foram exploradas, com um foco na validação da segurança da formulação e na comprovação de atributos de segurança, como os *claims* “hipoalergênico” e “para pele sensível”. Foi evidenciada que a segurança dos produtos cosméticos é uma preocupação crescente para os consumidores, e as regulamentações desempenham um papel vital na garantia dessa segurança.

A indústria de cosméticos está passando por uma transformação, com um crescente interesse em ingredientes que cuidam da pele, inovações texturais e novas tecnologias. Os consumidores estão buscando produtos que proporcionem um acabamento mais natural e que minimizem os riscos de reações adversas. Além disso, a imagem de segurança tem se tornado um fator-chave para destacar produtos cosméticos no mercado, e as marcas estão adotando abordagens proativas na substituição de ingredientes controversos.

Os consumidores estão cada vez mais preocupados com os possíveis efeitos negativos de ingredientes potencialmente sensibilizantes, levando a uma busca por alternativas, como conservantes e fragrâncias naturais. A segurança dos ingredientes em produtos cosméticos foi abordada, considerando a controvérsia em torno de conservantes, como as tiazolinonas e os parabenos, fragrâncias, tensoativos e corantes. Uma avaliação criteriosa da segurança dos produtos cosméticos deve considerar os ingredientes utilizados, bem como a exposição dos consumidores e a regulamentação vigente. Como a indústria continua a evoluir, é fundamental manter um equilíbrio entre a eficácia e a segurança dos produtos.

Em última análise, a segurança dos produtos cosméticos é uma questão complexa, mas essencial, que exige a colaboração de reguladores, fabricantes e consumidores para garantir que os produtos atendam aos mais altos padrões de qualidade e segurança. A proteção do consumidor e a transparência na rotulagem são elementos cruciais nesse processo, permitindo que os consumidores façam escolhas informadas e confiem nos produtos que estão aplicando.

Com base nas informações coletadas e analisadas ao longo deste estudo, é evidente que a segurança de produtos cosméticos é uma área em constante evolução, com desafios e oportunidades únicas. O compromisso com a segurança e

a busca por inovações que atendam às demandas dos consumidores são fundamentais para o sucesso continuado da indústria de produtos cosméticos.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. **Imunologia celular e molecular 7a edição**. Elsevier Brasil, 2012.

ALANI, J. I.; DAVIS, M. D. P.; YIANNIAS, J. A. Allergy to cosmetics: a literature review. **Dermatitis**, v. 24, n. 6, p. 283-290, 2013. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1097/DER.0b013e3182a5d8bc>. Acesso em: 20 set. 2023.

ALEXANDER-WHITE, C. et al. **A 10-step framework for use of read-across (RAX) in next generation risk assessment (NGRA) for cosmetics safety assessment**. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, v. 129, p. 105094, 2022.

ALMEIDA, L. P. da S. et al. **Determinação de Trietil Citrato, Etilhexilglicerina e Farnesol em Desodorizantes e Antitranspirantes: Precisão e comparação entre métodos**. 2018.

AMBROGI, Valeria et al. Mesoporous silicate MCM-41 as a particulate carrier for octyl methoxycinnamate: sunscreen release and photostability. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 5, p. 1468-1475, 2013.

AMIRALIAN, L.; FERNANDES, C. R. Produtos Infantis: Maquiagem. **Cosmetics & Toiletries (Brasil)**, v. 29, 2017.

ANDRADE, J. A. R. de. **Perfumes e fragrâncias em cosméticos: segurança e as suas particularidades**. Relatório de Estágio e Monografia. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e Farmácia Avenida, Mangualde, 2021.

BARROS, M. C. Hidratantes labiais para pacientes acamados: uma análise da composição. 2022.

BICKERS, D. R. et al. The safety assessment of fragrance materials. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 37, n. 2, p. 218-273, 2003.

BŁĘDZKA, D.; GROMADZIŃSKA, J.; WAŚOWICZ, W.. Parabens. From environmental studies to human health. **Environment international**, v. 67, p. 27-42, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia para a Condução de Estudos Não Clínicos de Toxicologia e Segurança Farmacológica Necessários ao Desenvolvimento De Medicamentos**. 2ª ed. Brasília, DF: ANVISA, 2013. Disponível em: [https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/Guia\\_para\\_a\\_Conducao\\_de\\_Estudos\\_Nao\\_Clinicos\\_de\\_Toxicologia.pdf](https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/Guia_para_a_Conducao_de_Estudos_Nao_Clinicos_de_Toxicologia.pdf). Acesso em 10 set. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Conceitos e definições**. Cosméticos. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/cosmeticos/conceitos-e-definicoes>. Acesso em: 30 set. 2023.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 07**, 2015. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007\\_10\\_02\\_2015.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2015/rdc0007_10_02_2015.pdf). Acesso em: 18 set. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 29**, 2012. Disponível em: [https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3285739/RDC\\_29\\_2012\\_.pdf/c74fbb1a-c98b-4899-81ae-7ad9e18d807e](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3285739/RDC_29_2012_.pdf/c74fbb1a-c98b-4899-81ae-7ad9e18d807e). Acesso em: 30 set. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 211**. 2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 600**. 2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 752**, 2022. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC\\_752\\_2022\\_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5738443/RDC_752_2022_.pdf/66ee0d82-4641-441b-b807-109106495027). Acesso em: 24 jun. 2023.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal**. Resolução nº 58, 2023.

BERARDESCA, E.; DISTANTE, F. The modulation of skin irritation. **Contact dermatitis**, v. 31, n. 5, p. 281-287, 1994. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0536.1994.tb02019.x>. Acesso em 26 Jun. 2023.

BICKERS, D. R. et al. The safety assessment of fragrance materials. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 37, n. 2, p. 218-273, 2003.

BONITO, F.; CEREJEIRA, D.; MONTEIRO, A. F.. Síndrome de Pele Sensível: Revisão da Literatura de uma Entidade Emergente. **Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology**, v. 79, n. 4, p. 351-356, 2021.

CABRAL, L. D. da S. et al. **Filtros solares e fotoprotetores—uma revisão**. *Infarmacia Ciências Farmacêuticas*, v. 25, n. 2, p. 107-110, 2013

CAMPOS, P. S. **Metodologias alternativas ao uso de testes in vivo em avaliações de produtos cosméticos**. 2019.

CANHEDO, L. A. B.; REIS, Y. P. B. ALERGIAS CAUSADAS POR COSMÉTICO. In: **II Congresso Internacional do Grupo Unis**. Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas, 2016.

CARNELÓS, Rita de Cássia et al. Estudo da formação e estabilidade de espumas de tensoativos catiônicos com ênfase no mercado cosmético. 2017.

CHENG, J.; ZUG, K. A. Fragrance allergic contact dermatitis. *Dermatitis*, v. 25, n. 5, p. 232-245, 2014

CHIARATO, D. G.; CAMARGO, L. S.; TESCAROLLO, I. Proposta de fórmula eco-amigável para hidratante corporal. **InterfacEHS**, v. 14, n. 1, 2019.

CHYOSHO, B.; FREITAS, P. A. de M. Extração do corante da beterraba (*beta vulgaris*) para aplicação em cosméticos. XXII Congresso Brasileiro de Engenharia Química, v. 1 n. 5, 2018.

CORRÊA, G. de O. P. Avaliação in vitro da citotoxicidade e potencial de irritação de conservantes antimicrobianos utilizados em cosméticos. 2018.

CROSHAW, BETTY. Preservatives for cosmetics and toiletries. **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**, v. 28, n. 1, p. 3-16, 1977.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Parecer Técnico nº 5, 2001. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/setorregulado/regularizacao/cosmeticos/pareceres/parecer-tecnico-no-5-de-28-de-setembro-de-2001>. Acesso em: 28 set. 2023.

CFR. Code of Federal Regulations. Food and Drugs. Title 21. Disponível em: <https://www.ecfr.gov/current/title-21>. Acesso em: 18 set. 2023.

CHAN, K. Patent insights: hair colourants. Beauty. **MINTEL**, 2022. Disponível em: <https://clients.mintel.com/authentication/callback?code=lqLgS5fdgU7SD7cyGbx1ZszsM0YVx4&state=cLscFmzCRHLNcKJB>. Acesso em: 08 out. 2023.

CHAUDHRI, S. K.; JAIN, N. K. History of cosmetics. **Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)**, v. 3, n. 3, 2009. Disponível em: <http://asiapharmaceutics.info/index.php/ajp/article/view/260/12>. Acesso em: 24 jun. 2023.

CHERIAN, P. et al. Amended safety assessment of parabens as used in cosmetics. **International journal of toxicology**, v. 39, n. 1\_suppl, p. 5S-97S, 2020.

CHIARI, B. G. et al. Estudo da segurança de cosméticos: presente e futuro. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 3, 2012.

CHORILLI, M. et al. Toxicologia dos cosméticos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 1, p. 144, 2007. Disponível em: <http://www.luzimarteixeira.com.br/wp-content/uploads/2010/05/toxicologia-dos-cosmeticos.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2023.

CHORILLI, M.; SCARPA, M. V.; CORRÊA, M. A.. Reações adversas a cosméticos. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 19, n. 11/12, p. 17-22, 2007.

CORRÊA, G. de O. P. **Abordagem integrada de metodologias in vitro e in silico para avaliação da segurança de conservantes antimicrobianos utilizados em cosméticos**. 2021.

CRONIN, M. TD et al. A review of in silico toxicology approaches to support the safety assessment of cosmetics-related materials. **Computational Toxicology**, v. 21, p. 100213, 2022.

DALTIN, Decio. **Tensoativos: química, propriedades e aplicações**. Editora Blucher, 2011.

DEBNATH, S.; BABU, M. N.; KUSUMA, G. Formulation and evaluation of herbal antimicrobial deodorant stick. **Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences**, v. 2, n. 1, p. 21, 2011.

DRÉNO, B. et al. Safety review of phenoxyethanol when used as a preservative in cosmetics. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, p. 15-24, 2019.

DONAHUE, Jessica N. A Study of Talc-Containing Cosmetics and Their Potential Asbestos Contamination. Tese de Doutorado. Western Oregon University. 2018.

DIEAMANT, G. de C. et al. Relievene® SK: neuroimunomodulação para o tratamento dermatocósmético da pele sensível. **RBM rev. bras. med.**, p. 34-45, 2008.

DU, L. Seek opportunities for clean colour cosmetics in China. Colour Cosmetics. **MINTEL**. 2022. Disponível em: [https://clients.mintel.com/content/insight/seek-opportunities-for-clean-colour-cosmetics-in-china?fromSearch=%3Ffilters.product-development%3D3%252C2%26freetext%3Dmake-up%2520safety%26last\\_filter%3Dproduct-development%26resultPosition%3D3](https://clients.mintel.com/content/insight/seek-opportunities-for-clean-colour-cosmetics-in-china?fromSearch=%3Ffilters.product-development%3D3%252C2%26freetext%3Dmake-up%2520safety%26last_filter%3Dproduct-development%26resultPosition%3D3). Acesso em: 30 set. 2023.

ELDER, D. E. **Lever | Histopatologia da Pele, 10ª edição**. Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2011. *E-book*. ISBN 978-85-277-2497-5. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-277-2497-5/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

ENGASSER, P. G.; MAIBACH, H. I. Hypoallergenic cosmetics. In: **Cosmetics: Controlled Efficacy Studies and Regulation**. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999. p. 217-221. Disponível em: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-59869-2\\_18](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-59869-2_18). Acesso em: 20 set. 2023.

EUROPEAN COMMISSION. **Technical document on cosmetic claims**. 2017. Disponível em: [ec.europa.eu https://ec.europa.eu › nativePDF](https://ec.europa.eu/ec.europa.eu › nativePDF) Technical document on cosmetic claims - European Commission. Acesso em: 20 set. 2023.

FDA. Food and Drugs Administration. **"Hypoallergenic" Cosmetics**. Disponível em: [https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling-claims/hypoallergenic-cosmetics#Historical\\_Background](https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-labeling-claims/hypoallergenic-cosmetics#Historical_Background). Acesso em: 20 set. 2023.

FERNANDES, A. F. M. **Plantas medicinais em dermatologia**. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. 2020.

FERNANDES, J. P. dos S. et al. Estudo das relações entre estrutura e atividade de parabenos: uma aula prática. **Química Nova**, v. 36, p. 890-893, 2013.

FERRARI, A. G. et al. Proposta de fórmula vegetal para desodorante líquido. **InterfacEHS**, v. 10, n. 2, 2015.

FERREIRA, Anderson de Oliveira. Guia prático da farmácia magistral. In: **Guia prático da Farmácia Magistral**. 2000. p. 320-320.

FORD, R. A. et al. Criteria for development of a database for safety evaluation of fragrance ingredients. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 166-181, 2000.

GALEMBECK, F.; CSORDAS, Y. Cosméticos: a química da beleza. **Coordenação central de educação a distância**, v. 1, p. 38-4, 2011. Disponível em: <http://old.agracadaquimica.com.br/quimica/arealegal/outros/175.pdf>. Acesso em: 24 jun. 2023.

GAO, C. et al. 3D bioprinting for fabricating artificial skin tissue. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 208, p. 112041, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776521004859>. Acesso em: 24 jun. 2023.

GIOKAS, D. L.; SALVADOR, A.; CHISVERT, A. UV filters: From sunscreens to human body and the environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 5, p. 360-374, 2007.

GRICE, E. A.; SEGRE, J. A. The skin microbiome. **Nature reviews microbiology**, v. 9, n. 4, p. 244-253, 2011.

GONZÁLEZ-MUÑOZ, P. et al. Allergic contact dermatitis caused by cosmetic products. **Actas dermo-sifiliográficas**, v. 105, n. 9, p. 822 - 832, 2014. ISSN 1578-2190. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.12.018>. Acesso em: 20 set. 2023.

GOODSITT, L. The Future of Fragrance: 2022. Cross-category. **MINTEL**, 2021.

GOTO, P. L. Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas por polimerização In Situ a partir de nanoemulsões produzidas por inversão de fases. 2011.

HENNIGAN, C. The Future of Color Cosmetics: 2023. Colour Cosmetics. **MINTEL**, 2023.

HARDEFELDT, P. J.; EDIRIMANNE, S.; ESLICK, G. D. Deodorant use and breast cancer risk. **Epidemiology**, v. 24, n. 1, p. 172, 2013.

HASEGAWA, R. Patent insights: soap, bath and shower for sensitive skin. Bath, soap and shows, **MINTEL**. 2022. Disponível em: [https://clients.mintel.com/content/report/patent-insights-soap-bath-and-shower-for-sensitive-skin?fromSearch=%3Ffilters.category%3D25%26freetext%3DSENSITIVE%2520SKI N%26last\\_filter%3Dcategory%26resultPosition%3D2](https://clients.mintel.com/content/report/patent-insights-soap-bath-and-shower-for-sensitive-skin?fromSearch=%3Ffilters.category%3D25%26freetext%3DSENSITIVE%2520SKI N%26last_filter%3Dcategory%26resultPosition%3D2). Acesso em 27 set. 2023.

HASEGAWA, R. Respond to demand for natural-looking makeup in Japan. Colour Cosmetics. **MINTEL**. 2023. Disponível em: <https://clients.mintel.com/content/insight/respond-to-demand-for-natural-looking-makeup-in-japan?fromSearch=%3Ffreetext%3Dmake-up%26resultPosition%3D1>. Acesso em: 30 set. 2023.

HASEGAWA, R. Step up sustainability in fragrance with technology. *Fragrances*. **MINTEL**, 2023. Disponível em: <https://clients.mintel.com/content/insight/step-up-sustainability-in-fragrance-with-technology?fromSearch=%3Ffreetext%3Dperfume%26resultPosition%3D2>. Acesso em: 30 set. 2023.

HILL, P.; OWENS, P.. **Milady Laser e Luz: anatomia da pele, cuidados com a pele, tratamentos, indicações**. São Paulo, SP: Cengage Learning Brasil, 2018. *E-book*. ISBN 9788522126217. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788522126217/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

IVANKOVIĆ, Tomislav; HRENOVIĆ, Jasna. Surfactants in the environment. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, v. 61, n. 1, p. 95-109, 2010.

JESUS, A. et al. UV filters: Challenges and prospects. *Pharmaceuticals*, v. 15, n. 3, p. 263, 2022.

JEONG, Sun Hee. A Review of safety evaluations of cosmetic preservatives. *Kor J Aesthet Cosmetol*, v. 11, n. 5, p. 827-833, 2013.

JOHANSEN, J. D. Fragrance contact allergy: a clinical review. *American journal of clinical dermatology*, v. 4, p. 789-798, 2003.

JOHNSON JR, Wilbur et al. Safety assessment of alkyl glyceryl ethers as used in cosmetics. *International journal of toxicology*, v. 32, n. 5\_suppl, p. 5S-21S, 2013.

JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica - Texto e Atlas**. Guanabara Koogan: Grupo GEN, 2017. *E-book*. ISBN 9788527732178. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732178/>. Acesso em: 24 jun. 2023.

KADU, M.; VISHWASRAO, S.; SINGH, S. Review on natural lip balm. *International Journal of Research in Cosmetic Science*, v. 5, n. 1, p. 1-7, 2015.

KELLER, A. Patent insights: promote safety with new preservatives. Cross category, **MINTEL**. 2022. Disponível em: <https://clients.mintel.com/content/report/patent-insights-promote-safety-with-new-preservatives?fromSearch=%3Ffreetext%3DSAFETY%26resultPosition%3D4>. Acesso em 26 set. 2023.

KIMBER, I. et al. Skin sensitization testing in potency and risk assessment. *Toxicological Sciences*, v. 59, n. 2, p. 198-208, 2001.

LANIGAN, S. W. et al. Skin: structure and function. *Dermatology in Clinical Practice*, p. 1-15, 2010.

LOPES, F. M.; KUPLICH, M. M D.; STAMM, L.; et al. **Introdução e fundamentos da estética e cosmética**. Porto Alegre - RS: Grupo A, 2017. *E-book*. ISBN 9788595022208. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595022208/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

MANAIA, E. B. et al. Inorganic UV filters. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, p. 201-209, 2013.

MATEJUK, A. Skin immunity. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis**, v. 66, n. 1, p. 45-54, 2018.

MCDOUGALL, A. Meet efficacy needs with sustainable hair ingredients. Hair Products. **MINTEL**, 2023.

MINTEL. **Sustainable Surfactants**. Danish biotech start-up NorFalk is developing sustainable surfactants that are free from palm oil and fossil fuel-derived ingredients. 2023. Disponível em: <https://reports.mintel.com/trends/#/observation/1182431?fromSearch=%3Ffreetext%3Dsurfactants%26resultPosition%3D1>. Acesso em: 06 out. 2023.

MITSUI, T. **New Cosmetic Science**. Elsevier, 1997. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Kw0ix\\_BHp-IC&oi=fnd&pg=PP1&dq=New+Cosmetic+Science&ots=oKfm09gi\\_C&sig=NHc9RrEP6tk0dAQq\\_tS8XSf8qkM&redir\\_esc=y#v=onepage&q=New%20Cosmetic%20Science&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=Kw0ix_BHp-IC&oi=fnd&pg=PP1&dq=New+Cosmetic+Science&ots=oKfm09gi_C&sig=NHc9RrEP6tk0dAQq_tS8XSf8qkM&redir_esc=y#v=onepage&q=New%20Cosmetic%20Science&f=false). Acesso em: 24 jun. 2023.

MORAES, A. L. L. et al. **Desenvolvimento de formulação hidratante vegana contendo extratos de Calendula officinalis e Matricaria chamomilla**. 2019

MOURA, N. et al. Ensaio toxicológicos: Um estudo sobre a utilização de testes in vivo e in vitro. **Enciclopédia biosfera**, v. 8, n. 15, 2012. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2012b/ciencias%20da%20saude/ensaios%20toxicologicos.pdf>. Acesso em: 09 set. 2023.

NISBET, S. J. Skin acceptability of a cosmetic moisturizer formulation in female subjects with sensitive skin. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, p. 213-217, 2018.

MUSKAN, A. S.; UMAR A. P.; PATIL, G. Design and evaluation of herbal lip balm by using beet root. **Int J Innov Sci Technol**, v. 8, n. 5, p. 2210-2212, 2023.

NAKAMA, Y. Surfactants. **Cosmetic Science and Technology**. Elsevier, p. 231-244, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012802005000015X>. Acesso em: 06 out. 2023.

NÓBREGA, A. T. **Desenvolvimento e avaliação da eficácia de formulações cosméticas contendo extrato de camomila ou seus componentes isolados**. Tese de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo. 2010.

NOHYNEK, G. J. et al. Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 243, n. 2, p. 239-259, 2010.

NOHYNEK, G. J.; SCHAEFER, H. Benefit and risk of organic ultraviolet filters. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 33, n. 3, p. 285-299, 2001.

OECD. Organization for Economic Co-operation and Development. **Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP)**. 2018. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264304796-en.pdf?expires=1694290612&id=id&accname=guest&checksum=AAC2A504B36630A54CF4A06A48D2DCEE>. Acesso em: 09 set. 2023.

OECD. Organization for Economic Co-operation and Development. **OECD iLibrary**. 2023. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org>. Acesso em: 09 set. 2023.

OECD, Test No. 401: Acute Oral Toxicity, **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**, Section 4, OECD Publishing, Paris, 1987. Disponível em: <https://doi.org/10.1787/9789264040113-en>. Acesso em: 09 set. 2023.

OKASAKA, Mana et al. Evaluation of anionic surfactants effects on the skin barrier function based on skin permeability. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 24, n. 1, p. 99-104, 2019.

PAINI, A. et al. Next generation physiologically based kinetic (NG-PBK) models in support of regulatory decision making. **Computational Toxicology**, v. 9, p. 61-72, 2019.

PATLEWICZ, G. Y. et al. Structure–activity relationships for selected fragrance allergens. **Contact Dermatitis**, v. 47, n. 4, p. 219-226, 2002.

PAN, Y. et al. Questionnaire and lactic acid sting test play different role on the assessment of sensitive skin: a cross-sectional study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, p. 1215-1225, 2021.

PANICO, A. et al. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. **Journal of preventive medicine and hygiene**, v. 60, n. 1, p. E50, 2019.

PELLEVOISIN, C.; BOUEZ, C.; COTOVIO, J. Cosmetic industry requirements regarding skin models for cosmetic testing. In: **Skin Tissue Models**. Academic Press, p. 3-37, 2018.

PIERSMA, A. H. et al. A critical appraisal of the process of regulatory implementation of novel in vivo and in vitro methods for chemical hazard and risk assessment. **Critical reviews in toxicology**, v. 44, n. 10, p. 876-894, 2014.

PIIPPONEN, M.; LI, D.; LANDÉN, N. X. The immune functions of keratinocytes in skin wound healing. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 22, p. 8790, 2020.

POLONI, R.; DE LUCA, M. Corantes naturais frente às tendências mundiais. **Periódico Tchê Química**, v. 4, n. 7, p. 33-40, 2007.

RENEWICK, A. G. Toxicokinetics in infants and children in relation to the ADI and TDI. **Food Additives & Contaminants**, v. 15, n. S1, p. 17-35, 1998.

REYNOLDS, J. et al. Decision making in next generation risk assessment for skin allergy: Using historical clinical experience to benchmark risk. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 134, p. 105219, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230022001064>. Acesso em: 27 ago. 2023.

REZENDE, A. H. DE .; PELUZIO, M. DO C. G.; SABARENSE, C. M.. Experimentação animal: ética e legislação brasileira. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 2, p. 237–242, mar. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/8c53nBhytJSW7Zn8PsK5Ptv/#>. Acesso em: 29 ago. 2023.

RIVITTI, E. A. Dermatologia de Sampaio e Rivitti. São Paulo: Grupo A, 2018. E-book. ISBN 9788536702766. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536702766/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

ROBERTS, I. et al. Does animal experimentation inform human healthcare? Observations from a systematic review of international animal experiments on fluid resuscitation, **The BMJ**, v. 324 p. 474–476, 2002. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1122396/>. Acesso em: 28 ago. 2023.

ROGIERS, V. A Comparison Study Between Chinese And Eu Technical Guidelines For Cosmetic Safety Assessment. **Foreign, Commonwealth and Development Office. UK-China Business Environment Programme**, 2021.

RUSSELL, W. M. S. The development of the three Rs concept. **Alternatives to Laboratory Animals**, v. 23, n. 3, p. 298-304, 1995. Disponível em: . Acesso em: 10 set. 2023.

SANTA BÁRBARA, M. C. et al. Avaliação da segurança dos xampus de uso infantis utilizados no comércio de São Paulo. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 66, n. 3, p. 225-229, 2007.

SANTOS, M.; AMORIM, A. P. L.; RODRIGUES, A. ELEVANDO A AUTOESTIMA: A ASSOCIAÇÃO DO COSMÉTICO COMO RECURSO TERAPÊUTICO PARA MULHERES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO. **Visão Acadêmica**, v. 22, n. 1, 2021. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/79235/43491>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SARON, C.; FELISBERTI, M. I. Ação de colorantes na degradação e estabilização de polímeros. **Química Nova**, v. 29, p. 124-128, 2006.

SCCS, Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products, p. 106-113, 2012.

SCCS. Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS'S notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 2023. Disponível em: [https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/sccs\\_o\\_273.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/sccs_o_273.pdf). Acesso em: 29 ago. 2023.

SCHIOZER, A. L. et al. Estabilidade de corantes e pigmentos de origem vegetal. 2013.

SCHOLZ, S. et al. The zebrafish embryo model in environmental risk assessment—applications beyond acute toxicity testing. **Environmental Science and Pollution Research**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18575912/>. Acesso em: 09 set. 2023.

SHARMA, A. Opportunities for fragrance in homecare. *Fragrances, Household Care. MINTEL*. 2023. Disponível em: <https://clients.mintel.com/content/insight/opportunities-for-fragrance-in-homecare?fromSearch=%3Ffreetext%3Dfragrance%26view%3Dlist%26resultPosition%3D19>. Acesso em: 30 set. 2023.

SILVA, A. F. et al. **SEGURANÇA E EFICÁCIA DE XAMPU**. FACULDADES OSWALDO CRUZ. São Paulo, 2015.

SILVA, M. B. et al. Processo de desenvolvimento de produto e tendências de “claims” no setor cosmético. 2023.

SILVA, R. J.; TAMBURIC, Slobodanka. A state-of-the-art review on the alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics. **Cosmetics**, v. 9, n. 5, p. 90, 2022.

SPAETH, C. S. Toxicological Evaluation of Cosmetics: A Primer. **Cosmetic & Toiletries**. 2021. Disponível: <https://www.cosmeticsandtoiletries.com/testing/safety-stability/article/21836410/toxicological-evaluation-of-cosmetics-a-primer>. Acesso: 27 set. 2023.

SREEDHAR, D. et al. Ban of cosmetic testing on animals: A brief overview. **Int. J. Curr. Res. Rev**, v. 12, p. 113, 2020.

STAMATAS, G. N. et al. Infant skin physiology and development during the first years of life: a review of recent findings based on in vivo studies. **International journal of cosmetic science**, v. 33, n. 1, p. 17-24, 2011.

SUHONEN, T. Marjukka; BOUWSTRA, Joke A.; URTTI, Arto. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. **Journal of controlled release**, v. 59, n. 2, p. 149-161, 1999.

TECNONOTÍCIAS. **Brasil ocupa o terceiro lugar do mundo em gastos com cosméticos**. TecnoNotícias, abr. 2022. Disponível em: <https://tecnonoticias.com.br/blogs/humor-do-mercado/news/brasil-ocupa-o-terceiro-lugar-do-mundo-em-gastos-com-cosmeticos-confira-detalhes/17247/amp/>. Acesso em 12 set. 2023.

TONG, D. Trending in China: sensitive skincare. *Facial Skincare, MINTEL*. 2023. Disponível em: <https://clients.mintel.com/authentication/callback?code=wMaidUvbnv6RcWiFKnedxp1V7K2HsA&state=jRgNoicbmCj3t1SZ>. Acesso em: 26 set. 2023.

- VALERIO JR, L. G. In silico toxicology for the pharmaceutical sciences. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 241, n. 3, p. 356-370, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X09003652>. Acesso em: 10 set. 2023.
- VARVARESOU, A. et al. Self-preserving cosmetics. **International Journal of cosmetic science**, v. 31, n. 3, p. 163-175, 2009.
- VELYKOREDKO, Y.; BOHDANOWICZ, M. Skin immune system; **DermNet New Zealand**; University of Toronto, Canada, 2017. Disponível em: <https://dermnetnz.org/topics/skin-immune-system>. Acesso em: 27 ago. 2023.
- VERDIER-SÉVRAIN, S.; BONTÉ, F.. Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 6, n. 2, p. 75-82, 2007.
- VIEIRA, J. A. DESENVOLVIMENTO DE UM DESODORANTE USANDO ÁCIDO LÁTICO COMO AGENTE ANTIMICROBIANO. **Engenharia Química**, 2021.
- WANG, D. Q. et al. Effects of Investigational Moisturizers on the Skin Barrier and Microbiome following Exposure to Environmental Aggressors: A Randomized Clinical Trial and Ex Vivo Analysis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 18, p. 6078, 2023.
- WANG, J. et al. Recent advances on endocrine disrupting effects of UV filters. **International journal of environmental research and public health**, v. 13, n. 8, p. 782, 2016.
- WAYKULE, N.; BAGEWADIKAR, P.; KALE, S. FORMULATION AND EVALUATION OF LIP BALM BY USING HONEY AND SESAME OIL TO LIGHTEN THE DARK LIPS. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 6, p. 710-722, 2022.
- YORKE, K.; AMIN, S. High Performance Conditioning Shampoo with Hyaluronic Acid and Sustainable Surfactants. **Cosmetics**, v. 8, n. 3, p. 71, 2021.
- ZHANG, Y. Cosmetics inspection and safety research based on virtual simulation experiment. In: **International Conference on Mathematics, Modeling, and Computer Science (MMCS2022)**. SPIE, p. 346-351, 2023.

**ANEXO 1 – ALÉRGENOS DE CONTATO ESTABELECIDOS EM HUMANOS.**

<b>INCI</b>	<b>CAS</b>
<i>Acetylcedrene</i>	32388-55-9
<i>Amyl cinnamal*</i>	122-40-7
<i>Amyl cinnamyl alcohol*</i>	101-85-9
<i>Amyl salicylate</i>	2050-08-0
<i>Trans-anethole</i>	4180-23-8
<i>Anise alcohol*</i>	105-13-5
<i>Benzaldehyde</i>	100-52-7
<i>Benzyl alcohol*</i>	100-51-6
<i>Benzyl benzoate*</i>	120-51-4
<i>Benzyl cinnamate*</i>	103-41-3
<i>Benzyl salicylate*</i>	118-58-1
<i>Butylphenyl methylpropional*</i>	80-54-6
<i>Camphor</i>	76-22-2 / 464-49-3
<i>Beta-caryophyllene (ox.)</i>	87-44-5
<i>Carvone</i>	99-49-0 / 6485-40-1 / 2244-16-8
<i>Cinnamal*</i>	104-55-2
<i>Cinnamyl alcohol*</i>	104-54-1
<i>Citral*</i>	5392-40-5
<i>Citronellol*</i>	106-22-9 / 1117-61-9 / 7540-51-4
<i>Coumarin*</i>	91-64-5
<i>(Damascenone ) rose ketone-4</i>	23696-85-7
<i>Alpha-damascone (TMCHB)</i>	43052-87-5 / 23726-94-5
<i>Cis-beta-damascone</i>	23726-92-3
<i>Delta-damascone</i>	57378-68-4
<i>Dimethylbenzyl carbiny acetate (dmbca)</i>	0151-05-03
<i>Eugenol*</i>	97-53-0
<i>Farnesol*</i>	4602-84-0
<i>Geraniol*</i>	106-24-1
<i>Hexadecanolactone</i>	109-29-5
<i>Hexamethylindanopyran</i>	1222-05-05
<i>Hexyl cinnamal*</i>	101-86-0
<i>Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde (hicc)*</i>	31906-04-4 / 51414-25-6
<i>Hydroxycitronellal*</i>	107-75-5

<i>Isoeugenol*</i>	97-54-1
<i>Alpha-isomethyl ionone*</i>	127-51-5
<i>(D)-limonene*</i>	138-86-3
<i>Linalool*</i>	78-70-6
<i>Linalyl acetate</i>	115-95-7
<i>Menthol</i>	1490-04-6 / 89-78-1 / 2216-51-5
<i>6-methyl coumarin</i>	92-48-8
<i>Methyl 2-octynoate*</i>	0111-12-6
<i>Methyl salicylate</i>	119-36-8
<i>3-methyl-5-(2,2,3-trimethyl-3-Cyclopentenyl)Pent-4-en-2-ol</i>	67801-20-1
	-
<i>Alpha-pinene e beta-pinene</i>	80-56-8 e 127-91-3, resp.
<i>Propylidene phthalide</i>	17369-59-4
<i>Salicylaldehyde</i>	90-02-8
<i>Alpha-santalol e beta-santalol</i>	115-71-9 e 77-42-9, resp.
<i>Sclareol</i>	0515-03-07
<i>Terpineol (mistura de isômeros)</i>	8000-41-7
<i>Alpha-terpineol</i>	10482-56-1 / 98-55-5
<i>Terpinolene</i>	586-62-9
<i>Tetramethyl acetyloctahydronaphthalenes</i>	54464-57-2 / 54464-59-4 / 68155-66-8 / 68155-67-9
<i>Trimethyl-benzenepropanol (majantol)</i>	103694-68-4
<i>Vanillin</i>	121-33-5
<i>Cananga odorata e ylang-ylang oil</i>	83863-30-3; 8006-81-3
<i>Cedrus atlantica bark oil</i>	92201-55-3; 8000-27-9
<i>Cinnamomum cassia leaf oil cinnamomum zeylanicum bark oil</i>	8007-80-5 84649-98-9
<i>Citrus aurantium amara flower / peel oil</i>	8016-38-4; 72968-50-4
<i>Citrus bergamia peel oil expressed</i>	89957-91-5
<i>Citrus limonum peel oil expressed</i>	84929-31-7
<i>Citrus sinensis (syn.: aurantium dulcis) peel oil expressed</i>	97766-30-8; 8028-48-6
<i>Cymbopogon citratus / schoenanthus oils</i>	89998-14-1; 8007-02-1; 89998-16-3
<i>Eucalyptus spp. Leaf oil</i>	92502-70-0; 8000-48-4
<i>Eugenia caryophyllus leaf / flower oil</i>	8000-34-8
<i>Evernia furfuracea extract*</i>	90028-67-4
<i>Evernia prunastri extract*</i>	90028-68-5

<i>Jasminum grandiflorum / officinale</i>	84776-64-7; 90045-94-6; 8022-96-6
<i>Juniperus virginiana</i>	8000-27-9; 85085-41-2
<i>Laurus nobilis</i>	8002-41-3; 8007-48-5; 84603-73-6
<i>Lavandula hybrida</i>	91722-69-9
<i>Lavandula officinalis</i>	84776-65-8
<i>Mentha piperita</i>	8006-90-4; 84082-70-2
<i>Mentha spicata</i>	84696-51-5
<i>Myroxylon pereirae</i>	8007-00-9;
<i>Narcissus spp.</i>	Vários
<i>Pelargonium graveolens</i>	90082-51-2; 8000-46-2
<i>Pinus mugo/pumila</i>	90082-72-7 / 97676-05-6
<i>Pogostemon cablin</i>	8014-09-3; 84238-39-1
<i>Rose flower oil (rosa spp.)</i>	Vários
<i>Santalum album</i>	84787-70-2; 8006-87-9
<i>Turpentine (óleo)</i>	8006-64-2; 9005-90-7; 8052-14-0
<i>Verbena absolute</i>	8024-12-2

FONTE: SCCS, Parecer sobre alérgenos de fragrâncias em produtos cosméticos, páginas 106-109.  
NOTA: \*alérgenos declaráveis em rotulagem.

**ANEXO 2 – ALÉRGENOS DE CONTATO ESTABELECIDOS EM ESTUDOS COM ANIMAIS.**

<b>INCI</b>	<b>CAS</b>
<i>Allyl phenoxyacetate</i>	7493-74-5
<i>P-tert. -butyldihydrocinnamaldehyde</i>	18127-01-0
<i>Cyclamen aldehyde</i>	103-95-7
<i>Dibenzyl ether</i>	103-50-4
<i>2,3-dihydro-2,2,6-trimethylbenzaldehyde</i>	116-26-7
<i>Trans-2-hexenal</i>	6728-26-3
<i>2-hexylidene cyclopentanone</i>	17373-89-6
<i>Hexyl salicylate</i>	6259-76-3
<i>P-isobutyl-<math>\alpha</math>-methyl hydrocinnamaldehyde</i>	6658-48-6
<i>Isocyclocitral</i>	1335-66-6
<i>A-methyl cinnamic aldehyde</i>	101-39-3
<i>Methylenedioxyphenyl methylpropanal</i>	1205-17-0
<i>Methylundecanal</i>	110-41-8
<i>2-methoxy-4-methylphenol</i>	93-51-6
<i>4-methoxy-<math>\alpha</math>-methyl benzenpropanal</i>	5462-06-06
<i>Methyl octine carbonate</i>	111-80-8
<i>Perillaldehyde P-Mentha-1,8-dien-7-al</i>	2111-75-3
<i>Phenylacetaldehyde</i>	122-78-1
<i>Jasminum sambac flower cera / extract / water</i>	91770-14-8

FONTE: SCCS, Parecer sobre alérgenos de fragrâncias em produtos cosméticos, páginas 109-110.

**ANEXO 3 – SUBSTÂNCIAS CATEGORIZADAS COMO PROVÁVEIS ALÉRGENOS DE CONTATO POR COMBINAÇÃO DE EVIDÊNCIAS.**

INCI	CAS
<i>Ambrettolide</i>	7779-50-2
<i>Carvacrol</i>	499-75-2
<i>Citrus paradisi §</i>	8016-20-4
<i>Cuminaldehyde</i>	0122-03-02
<i>Cyclopentadecanone</i>	502-72-7
<i>Trans-trans-delta-damascone</i>	71048-82-3
<i>2,4-dimethyl-3-cyclohexen-1-carboxaldehyde §</i>	68039-49-6
<i>Dimethyltetrahydro benzaldehyde</i>	68737-61-1
<i>Ethyl vanillin</i>	121-32-4
<i>Heliotropine</i>	120-57-0
<i>Isoamyl salicylate</i>	87-20-7
<i>Isolongifoleneketone</i>	33407-62-4
<i>Longifolene §</i>	475-20-7
<i>Mentha arvensis §</i>	68917-18-0
<i>Methoxycitronellal</i>	3613-30-7
<i>Methyl cinnamate</i>	103-26-4
<i>Methylionantheme</i>	55599-63-8
<i>5-methyl-alpha-ionone</i>	79-69-6
<i>Myrcene</i>	123-35-3
<i>Myrtenol</i>	515-00-4
<i>Nerol</i>	106-25-2
<i>Nerolidol (isômero não especificado)</i>	7212-44-4
<i>Nopyl acetate</i>	128-51-8
<i>Phytol</i>	150-86-7
<i>Rhodinol</i>	6812-78-8
<i>Trans-rose ketone-5</i>	39872-57-6

FONTE: SCCS, Parecer sobre alérgenos de fragrâncias em produtos cosméticos, páginas 110-111.

**ANEXO 4 – SUBSTÂNCIAS CATEGORIZADAS COMO PROVÁVEIS ALÉRGENOS DE CONTATO POR COMBINAÇÃO DE EVIDÊNCIAS.**

INCI	CAS
<i>Cyclohexyl acetate</i>	622-45-7
<i>Ethylene dodecanedioate</i>	54982-83-1
<i>Hydroxycitronellol</i>	107-74-4
<i>Methoxytrimethylheptanol</i>	41890-92-0
<i>Methyl p-anisate</i>	121-98-2
<i>Methyl dihydrojasmonate</i>	24851-98-7
<i>Phenethyl alcohol</i>	60-12-8
<i>Phenylpropanol</i>	122-97-4
<i>Amylcyclopentanone</i>	4819-67-4
<i>Benzyl acetate</i>	0140-11-4
<i>6-ethylideneoctahydro-5,8-methano-2h-benzo-1-pyran</i>	93939-86-7
<i>3<math>\alpha</math>,4,5,6,7,7<math>\alpha</math>-hexahydro-4,7-methano-1h-inden-5 (ou 6) -yl acetate</i>	54830-99-8
<i>Alpha-ionone</i>	127-41-3
<i>Beta-ionone</i>	79-77-6
<i>Methyl ionone (mistura de isômeros)</i>	1335-46-2
<i>Terpineol acetate (mistura de isômeros)</i>	8007-35-0
<i>Alpha-terpinyl acetate</i>	80-26-2
<i>Citronellyl nitrile</i>	51566-62-2
<i>Alpha-cyclohexylidene benzeneacetonitrile</i>	10461-98-0
<i>Decanal</i>	112-31-2
<i>Dihydromyrcenol</i>	18479-58-8
<i>3,7-dimethyl-1,6-nonadien-3-ol</i>	10339-55-6
<i>2-ethyl-4-(2,2,3-trimethyl-3-cyclopenten-1-yl)-2-buten-1-ol</i>	28219-61-6
<i>Geranyl acetate</i>	105-87-3
<i>Hexahydro-methanoindenyl propionate</i>	68912-13-0
<i>Ionone isomeric mixture</i>	8013-90-9
<i>Isobergamate</i>	68683-20-5
<i>Methyl decenol</i>	81782-77-6
<i>Tricyclodecenyl propionate</i>	17511-60-3
<i>Oxacyclohexadecenone</i>	34902-57-3
<i>Verdyl acetate</i>	2500-83-6/ 5413-60-5
<i>Trans-beta-damascone</i>	23726-91-2

<i>Gamma-damascone</i>	35087-49-1
<i>Citronellal</i>	106-23-0
<i>Phenethyl salicylate</i>	87-22-9
<i>Natural extracts</i>	
<i>Acorus calamus root oil</i>	84775-39-3
<i>Cedrus deodara wood oil</i>	91771-47-0
<i>Citrus aurantium amara leaf oil</i>	72968-50-4
<i>Citrus tangerina</i>	223748-44-5
<i>Cymbopogon nardus / winterianus herb oil</i>	89998-15-2; 91771-61-8
<i>Illicium verum fruit oil</i>	84650-59-9
<i>Lavandula spica</i>	97722-12-8
<i>Litsea cubeba</i>	90063-59-5
<i>Pelargonium roseum</i>	90082-55-6
<i>Salvia spp.</i>	Diverse
<i>Tagetes patula</i>	91722-29-1
<i>Thymus spp.</i>	84929-51-1
<i>Vetiveria zizanoides</i>	8016-96-4; 84238-29-9

FONTE: SCCS, Parecer sobre alérgenos de fragrâncias em produtos cosméticos, páginas 111-113.