Dra. Maria Inês N. C. Harris



INTRODUÇÃO¹

Os produtos cosméticos são produtos a serem aplicados na pele e mucosas externas, com a finalidade de limpar, perfumar, corrigir odores, alterar a aparência e proteger ou manter a pele em bom estado, não devendo alterar estrutura ou função do organismo.

Pela própria definição, devem ser produtos seguros.

Ao longo da história, no entanto, encontra-se diversos exemplos de uso de produtos tóxicos, como o *cesure* (solução em vinagre de óxido de chumbo, usada para clarear a cútis), arsênico (para promover faces rosadas), vapores de mercúrio (para *peelings*) e depilatórios à base de acetato de tálio. Esses episódios deixam evidente à população e às autoridades a necessidade de olhar para essa questão com mais atenção

A primeira tentativa de regulamentação do setor aconteceu no início do século XX, nos Estados Unidos, quando alguns grupos tentaram incluir os cosméticos na regulamentação de produtos de consumo. Entretanto, essa iniciativa foi frustrada já que, além de seu uso de cosméticos à época não refletir um comportamento social considerado adequado, avaliou-se que cabia ao consumidor aceitar os riscos ligado ao consumo de cosméticos, uma vez que seu uso seria eletivo. Conseqüentemente a regulamentação de produtos de consumo não os abrangeu, sendo lançado apenas o FOOD & DRUG ACT em 1906.

Após essa tentativa, inúmeros casos foram reportados apontando para o perigo imposto por alguns produtos. Um dos episódios mais marcantes foi o do "Lash lure" (uma sombra à base de anilina), que terminou por desencadear toda uma seqüência de ações visando ao desenvolvimento de produtos mais seguros. Nessa ocasião, toda a sociedade ficou sensibilizada com a história de uma jovem senhora da alta sociedade americana que ficou cega devido ao uso da sombra (Figura 1). Após a divulgação do evento e graças à pressão social, a segurança de cosméticos passou a chamar a atenção da classe política e das autoridades sanitárias.

-

¹ Parte desse trabalho foi publicada em Harris, M.I. Toxicologia dos cosmecêuticos *in* Cosmecêuticos em Dermatologia. Editor Adilson Costa. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro,2012. Contato: mariaines@harris.com.br

Dra. Maria Inês N. C. Harris



A cidade de Nova York foi a primeira a tomar uma atitude, quando baniu a fabricação, comercialização e uso de máscaras para cílios e sombras contendo derivados de anilina e sais metálicos, no ano de 1933. Embora o episódio tenha causado cegueira permanente em ao menos uma pessoa e haja pelo menos 17 relatos de eventos adversos graves, o fato é tido como "sem bases factuais" pela indústria cosmética até hoje.



Figura 1: cartaz informativo sobre o evento do Lash Lure.

Ilustração empregada para sensibilizar a população sobre o perigo oferecido pela sombra Lash Lure. Na ilustração, constam os dizeres do fabricante alegando os benefícios do produto ("The New and improved Eye Brow and Eye Lash Dye. Lash Lure. Radiates Personality."), e abaixo as fotos "antes" e "depois", informando a cegueira causada pelo produto. Fonte: reproduzido de www.fda.gov

Hoje, o mercado da beleza abre uma nova fronteira com o uso dos chamados produtos "cosmecêuticos". Se, por um lado, eles criam oportunidades para o desenvolvimento e aplicação de produtos cada vez mais eficazes, por outro nos coloca frente a um mundo ainda pouco conhecido em termos de segurança.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



a) Produtos cosméticos, "cosmecêuticos" e medicamentos

O desafio imposto pelos produtos "cosmecêuticos" inicia-se pelo próprio conceito envolvido no termo. Enquanto os produtos cosméticos não devem alterar estrutura ou função do organismo, os produtos "cosmecêuticos" seriam aqueles produtos que ultrapassam esse limite, apresentando também propriedades medicinais.

São considerados produtos com atividade medicinal substâncias ou combinações de substâncias empregadas não apenas para tratar doenças, mas também para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas através de ações farmacológicas, imunológicas ou metabólicas.

Os produtos "cosmecêuticos" surgiram dos avanços nos conhecimentos em anatomia e fisiologia da pele, já que, hoje, acredita-se que uma boa parte dos ingredientes aplicados sobre a pele possa penetrá-la e exercer alterações em sua estrutura.

O termo "cosmecêuticos" foi introduzido por Albert Kligman em 1984, referindo-se a substâncias com benefícios cosméticos e também terapêuticos, havendo até hoje grande controvérsia sobre a própria utilização dessa denominação, principalmente associada à dificuldade na comprovação de benefícios e às falhas em sua comprovação de segurança.

Com o surgimento do conceito de produtos "cosmecêuticos" observou-se uma miscigenação entre a cosmetologia e a dermatologia, quando produtos cosméticos passaram a ser empregados como adjuvantes em tratamentos dermatológicos e substâncias com ação farmacológica passaram a ser empregados com finalidades cosméticas, como nos casos da tretinoína e do minoxidil.

Em uma formulação cosmética, há diversos ingredientes que podem ser considerados "inativos", como os tensoativos e modificadores de aspectos sensoriais, enquanto outros ingredientes que exercem as atividades responsáveis pelo apelo do produto são considerados "ativos". Fazem parte dessa categoria desde compostos hidratantes e antioxidantes, até os filtros solares e os ativos anti-rugas. É justamente na natureza e concentração desses ingredientes ativos que reside a diferença entre um produto cosmético, um "cosmecêutico" e um medicamento.

Uma vez que se considere a existência de efeito medicinal, uma importante questão que se apresenta é: os produtos "cosmecêuticos" devem ser considerados como cosméticos,

Dra. Maria Inês N. C. Harris



como medicamentos, ou como uma nova categoria de produto nos processos de avaliação de segurança, comercialização e utilização?

Não havendo uma distinção legal exata sobre os limites entre cada uma dessas categorias, especialmente com relação aos "cosmecêuticos", estes são muitas vezes tratados sob um prisma que não seria suficiente para garantir a sua segurança.

Atualmente, apenas Japão e Coréia do Norte fazem distinção entre essas diferentes categorias, classificando-as como cosméticos, produtos funcionais ("quasi-drugs") ou medicamentos.

Na União Européia trata-se os produtos "cosmecêuticos" como produtos limítrofes (borderline), sendo classificados como cosméticos ou medicamentos caso a caso, em uma avaliação baseada não apenas na sua composição química, mas também na sua apresentação e indicação de uso.

Nos Estados Unidos, o FDA não reconhece oficialmente o termo. Os produtos são classificados como cosméticos, que não carecem de qualquer tipo de avaliação preliminar à comercialização, ou medicamentos, que, por apresentarem propriedades terapêuticas devem ser primeiramente submetidos à avaliação e aprovação pela autoridade sanitária. A categorização e regulamentação do produto em um ou outro grupo dependerá dos apelos apresentados ao público, reconhecendo-se que um mesmo produto pode ter as duas diferentes funções. Por exemplo, os fotoprotetores são considerados medicamentos OTC (medicamentos vendidos sem prescrição, mas que devem obedecer aos padrões requeridos para esse tipo de produto).

O cenário apresenta-se de forma diferente Mercosul, apesar do o termo "cosmecêuticos" também não ser oficialmente reconhecido. Embora exista uma distinção clara entre cosméticos e medicamentos, os produtos cosméticos são classificados segundo duas situações distintas em termos de sua complexidade, público alvo, área de aplicação e indicação de uso e potenciais eventos adversos decorrentes do mau uso.

Segundo a Resolução GMC 07/05, esses produtos, que devem apresentar formulações que cumprem com a definição básica de cosméticos, são caracterizados da seguinte forma:

 Produtos Grau 1: Possuem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não é inicialmente necessária e não requerem informações





detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto.

 Produtos Grau 2: Possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso.

A princípio, portanto, os "cosmecêuticos" podem ser analisados no Mercosul como cosméticos grau 2, que são sujeitos a processo de registro, no qual ocorre avaliação pela autoridade sanitária antes de receberem autorização de comercialização. No entanto, também pode-se considerar que, como os "cosmecêuticos" possuem ingredientes ativos com ação farmacológica, eles podem ser considerados como medicamentos, uma vez que exercem ação terapêutica, alteram estrutura ou função do organismo ou ainda ofereçam riscos incompatíveis com um produto cosmético, de forma que passam a não apenas "limpar, perfumar, corrigir odores, alterar a aparência e proteger ou manter a pele em bom estado", como se espera de um cosmético.

A classificação dos "cosmecêuticos" na categoria de cosméticos ou medicamentos tem um importante impacto sobre a natureza da avaliação de segurança realizada. Na situação mais rigorosa de registro de cosméticos, com é o caso dos cosméticos grau 2, é pressuposto que se trata de produtos com pouco risco se comparados a um medicamento. Para um medicamento são necessárias investigações mais rigorosas do que para um cosméticos devido principalmente ao fato desses ingredientes serem usados em concentrações e em condições de formulação que, para permitirem a sua eficácia, são mais próximas àquelas consideradas perigosas.

Um segundo aspecto impactante sobre a questão de segurança de produtos reside sobre aqueles produtos que não necessitam de registro e estão sujeitos a um menor controle: os produtos manipulados. Uma vez que a legislação cosmética impede a utilização de ingredientes de ação terapêutica nos produtos cosméticos, muitas vezes ingredientes ativos são incorporados em formulações magistrais atendendo prescrições médicas. Se por um lado a necessidade de prescrição minimiza a possibilidade de uso sem a supervisão médica, por outro as avaliações de perigo e risco sobre o produto são prejudicadas e, além disso, fica reforçada junto ao consumidor uma falsa suposição de segurança junto ao consumidor.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Adicionalmente, observa-se nesses produtos uma crescente tendência de emprego de:

- ingredientes tecnológicos, como fatores de crescimento, que atuam sobre o crescimento, proliferação e diferenciação celular;

- novos materiais e tecnologias, como a nanotecnologia, que permitem que ocorra uma permeação cutânea exacerbada assegurando que o ativo atinja alvos moleculares antes inacessíveis; e

- uso de produtos naturais, na forma de extratos com composição complexa, acompanhando a grande demanda dos consumidores devido à crença de que esses ingredientes são mais seguros que os sintéticos.

O principal desafio enfrentado por um produto "cosmecêutico" é oferecer um benefício cosmético em curto prazo e, paralelamente, um efeito terapêutico duradouro. Com um consumidor mais bem orientado e com o desenvolvimento alcançado principalmente na última década, surgiu um novo conceito para os produtos "cosmecêuticos" que podem ser descritos hoje como "cosméticos multifuncionais", que passam a ser adquiridos sem prescrição médica, e que têm características sensoriais de um cosmético enquanto promovem uma sensível alteração na pele.

Embora nesses produtos sejam empregados muitos ingredientes classicamente considerados seguros, outros apresentam importantes lacunas no tocante às informações sobre a segurança de uso. Isso porque, devido às vantagens legais e econômicas da manutenção de sua classificação como cosmético oferece no momento de registro, esses produtos passam pelo mesmo processo de avaliação de segurança de cosméticos, nos quais assume-se que não há efeitos sistêmicos ou em longo prazo, apesar das maiores concentrações e tipos de necessárias para a obtenção desempenho prometido pelo apelo comercial.

Essa abordagem ambígua pode trazer, no futuro, impactos sobre a saúde do consumidor com observado no passado. Especialmente no caso dos produtos "cosmecêuticos", para os quais se conhece ou supõe propriedades biológicas como alterações no metabolismo celular, modulação de receptores, inibição enzimática e elevada absorção, é essencial que médicos, químicos e farmacêuticos envolvidos no desenvolvimento de produtos,





assim como os próprios consumidores, reconheçam nesses ingredientes, além de seus benefícios, também suas limitações e potenciais eventos adversos que possam causar.

b) Perigos e riscos associados ao uso de cosméticos e "cosmecêutic"s"

Existem diversas definições sobre o que são perigo e risco que se confundem, prejudicando o entendimento e conseqüentemente as interpretações sobre resultados de estudos e posicionamentos, e que explicam porque freqüentemente esses termos são empregados erroneamente (Quadro 1).

Dicionário	Definição de Perigo	Definição de Risco		
Dicionário Houaiss da	Situação em que se encontra, sob	Probabilidade de perigo, ger. com		
Língua Portuguesa	ameaça, a existência ou a integridade de	ameaça física para o homem e/ou para o		
	uma pessoa, um animal, um objeto etc.;	meio ambiente.		
	risco. Situação ou eventualidade em que			
	pode ocorrer um dano.			
Dicionário Aurélio	Circunstância que prenuncia um mal para	Perigo ou possibilidade de perigo.		
	alguém ou para alguma coisa.			
Dicionário Michaelis	Situação em que está ameaçada a	Possibilidade de perigo, incerto mas		
	existência ou integridade de uma pessoa	previsível, que ameaça de dano a pessoa		
	ou de uma coisa; risco, inconveniente.	ou a coisa.		
Dicionário iAulete	Situação de risco ou ameaça para alguém	Responsabilidade pela perda ou dano		
	ou algo; O que provoca ou pode provocar	ocasionado em uma situação de risco que		
	essa situação; Situação em que pode	se assumiu.		
	ocorrer lesão física ou dano moral a um			
	indivíduo.			

Quadro 1: definições de Perigo e risco encontradas em dicionários comuns

É necessário, portanto, que exista uma exata compreensão dos diferentes aspectos envolvidos nesses conceitos, sendo as definições empregadas para perigo e risco no presente estudo são as adotadas pela UNECE - *United Nations Economic Comission for Europe*, apresentadas a seguir:

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Perigo: Um perigo é qualquer fonte de eventuais prejuízos, danos ou efeitos adversos à saúde em algo ou alguém, em determinadas condições.

Risco: É a possibilidade ou a probabilidade de ocorrência de um determinado perigo, de forma que ocorram os prejuízos, danos ou eventos adversos por ele provocados.

Ou seja, **Risco = Perigo x exposição**

Enquanto o perigo está diretamente relacionado com o agente, situação ou condição com potencial de causar danos, refletindo a gravidade que o dano, ocorrendo, pode causar sobre saúde, meio ambiente e área física, o risco relaciona-se a fatores como nível e forma de exposição, assim como à severidade das consequências. Um exemplo de perigo é o potencial carcinogênico apresentado por um ingrediente, sendo o risco a possibilidade de morte devida ao câncer provocado pela exposição a esse ingrediente.

Para a avaliação de segurança de cosméticos e "cosmecêuticos ", aplica-se o mesmo raciocínio e, embora a ocorrência de reações adversas severas atribuídas a cosméticos seja baixa se comparada à fregüência de uso, com incidência média estimada em aproximadamente 1,5 reações para cada 1 milhão de unidades vendidas, reações suaves acometem cerca de 12% da população. As mulheres são as principais vítimas, atribuindo-se o fato à maior exposição e também por usualmente aplicarem produtos na pele da face, que é mais sensível

As manifestações relatadas com maior frequência como eventos adversos ao uso de cosméticos são prurido (>80%), eritema (70%), ressecamento e descamação (40%), queimação (40%), edema (30%), pápulas (30%), urticária (20%) e acne (25%), havendo também outras manifestações não tão comumente relatadas. É importante salientar que, dentre as manifestações induzidas por produtos de uso tópico, também podem ocorrer manifestações alérgicas respiratórias e anafiláticas, como asma, rinite e até pneumonia por hipersensibilidade além daquelas relacionadas ao uso crônico.

Considera-se, portanto, que a suposição de não haver riscos no uso de produtos cosméticos e "cosmecêuticos" não é verossímil, e o desenvolvimento e aplicação desses produtos deve basear-se na avaliação adequada desses riscos e na sua gestão.





Na avaliação de risco usualmente realizada para produtos químicos são consideradas quatro etapas básicas, que serão discutidas nas sessões a seguir, com o foco no desenvolvimento de produtos cosméticos e "cosmecêuticos":

- a identificação do perigo;
- a caracterização do perigo;
- a avaliação da exposição ao perigo e
- a caracterização do risco.

A avaliação de segurança de um ingrediente ou produto pode ser considerada o momento em que é realizada a avaliação da relação entre o custo (risco) e o benefício de uso de um determinado ingrediente ou produto acabado.

No processo de avaliação de segurança, apresentado na Figura 2, devem ser atendidos os critérios de aceitação pré-estabelecidos pela governança de riscos, de responsabilidade da autoridade sanitária.

c) Identificação do perigo

Em qualquer processo de avaliação de perigos e riscos, deve-se procurar considerar o contexto dessa avaliação: trata-se de um caso específico ou de uma avaliação generalista, a definir políticas e normas a serem seguidas por todo o setor produtivo?

Em se tratando da definição de posicionamentos gerais sobre o uso de determinado ingrediente ou tecnologia, como os que são realizados pelas autoridades sanitárias, inclui-se também a análise de riscos cumulativos nem sempre presente nas avaliações específicas realizadas sobre um único produto, recomendando-se a aplicação de uma dupla perspectiva: orientada tanto para o agente agressor/ toxicante como para o impacto do perigo.

Quando a avaliação é concentrada sobre um produto ou aplicação específica, a questão recai principalmente sobre a observação desse pequeno universo e, tipicamente, deve-se procurar identificar claramente o público alvo e outros públicos que possivelmente podem ser usuários, assim como as condições de uso do produto, sua apresentação e finalidade. Entende-se aqui como "condições de uso", não somente aquela que será a recomendação proposta, mas também devem ser consideradas as condições razoavelmente



Dra. Maria Inês N. C. Harris

previsíveis de uso. Particularidades do produto, especialmente aquelas referentes ao emprego de técnicas que promovam a permeação de ingredientes, seja pela utilização de promotores de permeação como o emprego de nanotecnologia, igualmente devem ser objeto de avaliação.

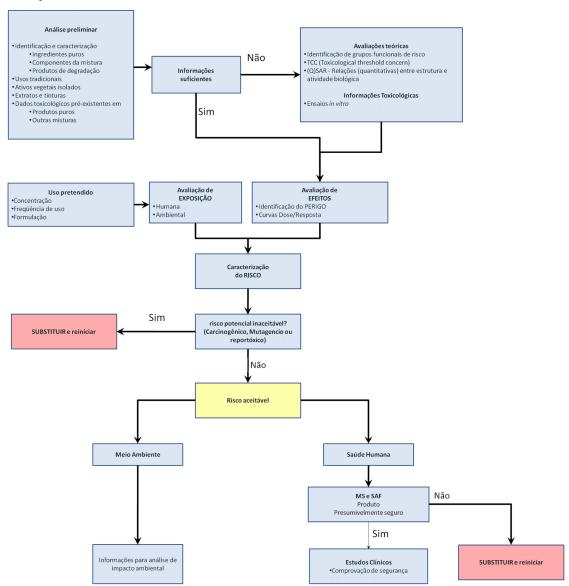


Figura 2: Visão geral sobre o processo de avaliação de segurança de ingredientes e produtos "cosmecêuticos"





Os apelos de marketing do mesmo modo são importantes nesse momento, pois trarão contribuição na avaliação desse contexto, sendo determinantes não apenas das etapas relativas ao desenvolvimento do produto em si, mas também da definição do tipo de informação a ser investigada nas etapas de avaliação de segurança e de eficácia do produto e das diretrizes gerais referentes às orientações ao consumidor e desenvolvimento de materiais e peças publicitárias.

Com base nessa contextualização, avalia-se o perigo, devendo ser consideradas não apenas as propriedades intrínsecas de um determinado produto (composição, propriedades físico-químicas e biológicas dos ingredientes e da mistura), mas sim todo o seu ciclo de vida (Figura 3), uma vez que também podem ser vistos como perigo as alterações do produto durante sua produção, o armazenamento, a distribuição e o transporte, as condições inadequadas/equivocadas de uso e seu impacto ambiental. Assim, nessa etapa é importante que sejam também conhecidos outros aspectos como estabilidade, propriedades de eventuais contaminantes e produtos de degradação e biodegradabilidade.

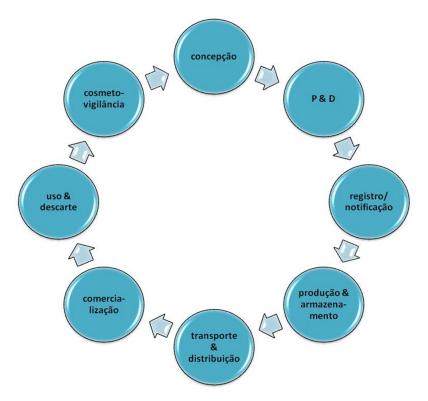


Figura 3: Ciclo de vida de um produto

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Uma vez que produtos "cosmecêuticos" contêm ingredientes ativos com maior nível de interação e potencial para apresentar efeitos de alteração de funções ou metabolismo cutâneo, os efeitos da exposição crônica também devem ser explorados. Portanto, deve-se considerar efeitos de interações com outros produtos, especialmente a compatibilidade entre o uso associado do "cosmecêutico" e outros cosméticos ou procedimentos, como ocorre no caso dos produtos destinados ao uso em cabines de estética e clínicas dermatológicas.

A definição dos perigos impostos pelos ingredientes constitui-se em um grande desafio na avaliação de segurança de um ingrediente para uso em uma formulação "cosmecêutica", assim como na avaliação de segurança de produtos acabados.

É necessária a realização de ensaios biológicos que garantam a segurança e eficácia de ingredientes e da formulação final, porém isso deve ser conduzido evitando-se o uso de ensaios em animais, que enfrentam diversas restrições. Mas, por outro lado, considera-se eticamente inadmissível que esses perigos sejam identificados através de ensaios clínicos, que devem ser empregados apenas para a comprovação final da segurança de um produto.

Dessa maneira, é essencial que se disponha de dados que identifiquem a natureza dos ingredientes e os perigos oferecidos pelos mesmos, através do conhecimento de suas propriedades e de dados toxicológicos provenientes de avaliações *in silico* e estudos *n vitro*.

O conhecimento da estrutura química e conseqüentemente seus padrões de reatividade e interação esperados é essencial. Quando se trata de misturas complexas, como, por exemplo, extratos vegetais, nem sempre essa é uma tarefa simples e em diversos casos fica limitada aos componentes majoritários. Nessa situação é importante que se disponha além da análise de teor dos componentes principais, de especificações e caracterização exata do material em análise. Isso pode ser feito, por exemplo, com a definição de padrões referentes ao perfil cromatográfico do material, de forma a assegurar que o material utilizado para análise de segurança e condução dos ensaios toxicológicos e o material empregado na produção sejam idênticos.

As principais informações e especificações a serem disponibilizadas para misturas complexas de origem mineral, vegetal e animal são:

 descrição adequada e inequívoca do material empregado em sua preparação, indicando origem;





- fórmula semi-quantitativa, com a indicação de faixa de concentração dos ingredientes característicos e daqueles ingredientes que contribuem para o perigo;
- descrição do processo de preparação, identificando processos físicos, químicos e de purificação empregados, descrevendo também possíveis contaminantes oriundos desse processo;
- especificações organolépticas, físico-químicas e microbiológicas
- conservantes, antioxidantes e outros aditivos adicionados

Tendo-se as informações sobre a identidade do agente agressor (o produto químico ou a mistura), deve-se considerar a identificação de suas propriedades e do perigo que ele representa, desenvolvendo-se os estudos específicos quando necessários.

Assim, lança-se mão de diferentes recursos para a definição do perigo que devem abranger:

- informações sobre natureza química, composição e características dos ingredientes
- informações sobre a experiência humana no uso do ingrediente ou da mistura;
- dados históricos de cosmetovigilância ou farmacovigilância;
- relatos de caso e estudos clínicos publicados;
- estudos etnofarmacológicos;
- estudos fotoquímicos, bioquímicos, microbiológicos e outros que possam referenciar as atividades dos componentes ou da mistura complexa em diferentes sistemas;
- avaliação de estabilidade, produtos de degradação e sua possível toxicidade;

Uma especial atenção deve ser dada á análise da natureza química, composição e características dos ingredientes, cuja ferramenta de partida deve ser a ficha de segurança de produto químico (FISPQ).

A FISPQ é um formulário padronizado que contém de informações sobre composição e propriedades dos materiais comercializados, cujos métodos de ensaio e critérios de classificação de perigos que foram unificados internacionalmente. Embora ofereça informações gerais, através das informações nela constantes é possível avaliar diversos parâmetros que compõem o perigo oferecido por cada componente da formulação, como por exemplo, sua solubilidade e coeficiente de partição. Após essa análise, parte-se para a busca de informações complementares e para a avaliação da formulação completa.





As informações contidas na FISPQ servem de base orientativa na avaliação do ingrediente, com foco em sua aplicação cosmética, mas devem ser ponderadas cuidadosamente, pois as classificações de perigo atendem a critérios de exposição no ambiente de trabalho ou no transporte, e não à exposição no momento de uso como ingrediente cosmético, ou seja, na exposição a pequenas quantidades, em formulações complexas e crônica.

Na avaliação de segurança de um ingrediente ou de um produto "cosmecêutico", é importante que se considere a possibilidade de uso contínuo por públicos heterogêneos e em diversas fases de desenvolvimento. Assim, além de propriedades relacionadas ao contato direto, como potencial irritante, potencial fototóxico e toxicidade aguda, deve-se considerar informações de efeitos da exposição crônica.

Devem ser levantadas informações a respeito da toxicidade aguda e crônica, de acordo com as diferentes rotas de exposição. Os principais sintomas e efeitos específicos que essas substâncias ou misturas podem causar devem ser relatados e relacionados às suas propriedades físicas, químicas e toxicológicas, incluindo sua interação com órgãos-alvo e efeitos crônicos da exposição aguda ou prolongada. Para isso, são essenciais as informações provenientes de ensaios de mutagenicidade e genotoxicidade, especialmente quando se trata de misturas complexas.

Devem-se conhecer as doses máximas para as quais não se observa um determinado efeito tóxico (NOAEL - Non-observed Adverse Effect level), ou a dose mais baixa na qual esse efeito é observado (LOAEL – lowest observed adverse effect level).

Como mencionado anteriormente, a avaliação de dados históricos é de suma importância para essa consideração, uma vez que, em diversos casos, embora avaliações apontem para a segurança do ingrediente, a observação ao longo dos anos mostra a ocorrência de eventos adversos. Isso se observa, por exemplo, no caso do farnesol, um importante alergênico, que nos estudos em animais não mostra ser um sensibilizante e nos estudos em humanos (HRIPT) mostra ser um alergênico fraco apenas.

Eventos adversos de impacto sobre o meio ambiente devem ser conhecidos. Mesmo não sendo diretamente o escopo de análise durante a avaliação de segurança, deve-se considerar a importância de conhecimento de dados de ecotoxicidade, sobre a persistência, a biodegradabilidade, o potencial de bioacumulação, mobilidade no solo e outros, de forma que





se avalie a adequação e real necessidade do uso do ingrediente, de forma a garantir seus benefícios e evitando-se o uso indiscriminado.

Esse uso indiscriminado de alguns ingredientes leva a situações de grande desgaste, como no caso de ingredientes que têm sido considerados para banimento tanto por iniciativa de autoridades como por iniciativas públicas.

Um bom exemplo desse tipo de situação é o triclosan (2,4,4'-trichloro-2'-hidroxi-difenil éter), um antibacteriano usado em produtos de consumo por aproximadamente 40 anos. Trata-se de um ingrediente seguro do ponto de vista de seu impacto direto, extensivamente utilizado em cremes dentais, produtos anti-sépticos e desodorantes. Contudo, ainda que não sejam esperados eventos adversos na saúde de adultos ou crianças, mesmo considerando indivíduos sensíveis na população geral, ele representa um perigo devido à possibilidade de desenvolvimento de cepas resistentes, como *Escherichia coli e Salmonella entérica*. Hoje há áreas geográficas distintas com concentrações potencialmente altas o suficiente para que se desenvolva resistência bacteriana, de forma que esse ingrediente é alvo de diversos estudos e constante monitoramento havendo inclusive uma campanha mundialmente disseminada para seu banimento promovida pela coalizão "*The Campaign for Safe Cosmetics*".

Resumidamente, para a avaliação de segurança de um ingrediente cosmético deve ser disponibilizado um conjunto de informações sobre os seguintes efeitos:

- Toxicidade aguda (se disponível)
- Toxicidade com doses repetidas
- Irritação e corrosividade
- Sensibilização
- Absorção dérmica
- Mutagenicidade / genotoxicidade
- Carcinogenicidade
- Toxicocinética
- Fototoxicidade (se necessário)
- Dados da exposição humana, como estudos epidemiológicos e/ou observações clínicas
- Descrição de efeitos ecológicos e ambientais dos ingredientes e suas combinações
- Publicações científicas relevantes e descrição dos métodos de busca empregados

Dra. Maria Inês N. C. Harris



i) Avaliação da exposição ao perigo

Os cosméticos são fonte de exposição diária, generalizada e freqüentemente crônica dos usuários a uma grande variedade de substâncias e sua segurança reside não só no adequado conhecimento do perigo mas também no estabelecimento de limites de concentração para os ingredientes individuais.

A primeira consideração a ser realizada para a avaliação do risco representado pelo uso de um determinado ingrediente diz respeito à análise da rota de exposição a esse agente agressor.

Uma rota de exposição é um processo que permite o contato dos indivíduos com o agente agressor, e não simplesmente um compartimento ambiental (solo, ar, água, etc) ou uma via de exposição (inalação, ingestão, contato). A rota de exposição inclui, portanto, todos os elementos que ligam uma fonte de agente agressor ao indivíduo receptor. Na análise da rota de exposição deve-se considerar a natureza do produto e área do corpo onde ele deve ser aplicado e ta forma de uso.

A absorção cutânea na área de aplicação é, na maioria das vezes, a principal via de exposição, mas se deve considerar também o tempo de contato e forma de aplicação. Assim, no caso de alguns produtos não enxaguáveis (*leave-on*), o contato das mãos com a boca acontece, de forma que a exposição levando à absorção por via oral seja relevante. O mesmo ocorre em cremes faciais, para os quais essa via também deve ser considerada embora a inalação seja considerada desprezível.

Embora casos particulares devam ser considerados caso a caso, é apresentada avaliação geral de rotas de exposição no Quadro 2.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Quadro 2: Potenciais rotas de exposição a serem consideradas na avaliação de segurança

Produto	Absorção dérmica	Absorção oral	Inalação	Absorção ocular
	uerriica	Ulai		Ocuiai
Cremes e loções	+++	++	-	-
Antiperspirantes	+++	-	+	-
Shampoos e	+++	++	-	++
showergéis				
Cremes dentais	++	+++	-	-
e enxaguatórios				
bucais				
Maquilagem	+++	+	++	++
para olhos				
Batons e brilhos	+++	+++	-	-
labiais				
Maquilagem	+++	++	+++	++
Máscaras para	++	-	-	+++
cílios				

Legenda:

- + + + = principal via
- + + = via secundária
- + = absorção possível em alguns casos
- = não esperada absorção

Além da consideração das rotas de absorção, que determinarão os principais processos envolvidos para que ocorra a exposição sistêmica, também é necessário que se disponha de informações referentes à intensidade dessa exposição. Ainda que a concentração dos ingredientes esteja sob o controle do fabricante, a quantidade e freqüência de aplicação são determinadas pelo usuário.

Diversos estudos foram conduzidos no sentido de se conhecer os hábitos de consumo, identificando-se freqüência de uso e quantidades usualmente aplicadas.

Recentemente observou-se uma correlação inversa entre a freqüência de uso e a quantidade aplicada por uso para loções corporais, shampoos, hidratantes faciais, cremes dentais, enxaguatórios bucais e géis de banho, embora o mesmo não tenha sido observado para batons, produtos para axilas, cremes para mãos, bases líquidas e produtos para penteado (hair styling). Assim, se o cálculo for realizado utilizando-se a quantidade máxima aplicada pela

Dra. Maria Inês N. C. Harris



frequência máxima e dividindo-se por um peso médio mínimo, pode haver uma superestimativa da exposição.

Alguns cosméticos, porém, são destinados ao uso em condições distintas, como no uso ocupacional e, nessa condição, a exposição estimada durante as horas de trabalho deve ser considerada. Por exemplo, no caso de sabonetes líquidos, para os quais pode-se supor uso ocupacional, considera-se uma média de 50 aplicações num período de 8h de trabalho acrescidas de 10 aplicações em casa. Considerando-se 1g por uso tem-se, portanto, uma exposição a um total de 60g por dia. Esse valor é aparentemente alto, mas encontra-se dentro das condições razoavelmente previsíveis de uso, e, portanto, é interessante que seja considerado.

O período de contato de produto com a pele, assim como a superfície de contato também devem ser considerados na avaliação do nível de exposição e, não havendo informação exata sobre os valores de permeação cutânea do ingrediente em uma determinada fórmula, deve-se supor que todo o material retido é absorvido. No caso de produtos enxaguáveis, considera-se um fator de retenção calculado com base na sua diluição e enxágüe após a aplicação na pele ou cabelos molhados.

A forma mais usual para o cálculo da dose de exposição sistêmica (DS) considera a quantidade média aplicada por dia e os dados de permeação cutânea expressos em termos de percentual da quantidade (Equação 1). Esse mesmo cálculo pode ser realizado também utilizando dados de permeação por unidade de área e freqüência de uso, apresentados no guia da SCCP (2006).

Equação 1: Dose de exposição sistêmica

$$DS = \frac{A(g/dia).1000(mg/g).\frac{C(\%)}{100}.\frac{DA_{p}(\%)}{100}.FR}{P(kg)}$$

Onde:

A = quantidade de uso diária (g/dia)

C = concentração do ingrediente na formulação (%)

DA_n = absorção dérmica do ingrediente, na formulação específica (%)

P = peso corpóreo (Considera-se usualmente o peso médio de 60 kg para um adulto)

FR = fator de retenção



Dra. Maria Inês N. C. Harris

Há dados de valores de exposição diária calculados para diversas categorias de produtos conduzidos na União Européia e Estados Unidos (Tabela 1); para outras populações esses dados são mais raros.

Tabela 1: Estimativas de exposição diária a produtos cosméticos

		Exposição diá	Exposição diária calculada considerando os fatores de retenção			
		propostos para cada categoria de produtos				
Fonte	Fator de	SCCP, 2006	Loretz e col,	Basketter e	Hall e col,	
	retenção		2008	col, 2008	2011	
Tipo de produto		(g/dia)	(g/dia)	(g/dia)	(mg/kg/dia)	
Capilares						
Shampoo	0,01	0,08		0,105	0,15	
Condicionador	0,01	0,04	0,108			
Hair styling	1				57,4	
Higiene	•		•			
Gel de banho	0,01	0,10			0,28	
Sabonete líquido	0,1			6,0		
Removedor de	0,1	0,5	0,326			
maquilagem						
Cuidados com a pele						
Creme facial	1	1,6		1,54	24,1	
Cremes gerais	1	2,4				
Cremes para mãos	1				32,7	
Fotoprotetor	1	18,0				
corporal						
Loção corporal	1	8,0		7,8	123,2	
Maquilagem	l	'	.	1		
Base líquida	1				7,9	
Maquiagem para a	1	0,02	0,01			
área dos olhos						
Máscara	1	0,025				
Delineador	1	0,005				
Batons e protetores	1	0,04		0,057	0,9	
labiais						
Desodorantes e antip	erspirantes					
Stick ou roller	1	0,5			22,1	
Spray	1				87,8	
Nanoaerosol	1			1,51		
Higiene oral	1	l	I .	1	1	
Creme dental	0,17	0,48			7,36	
(adulto)						
Enxaguarório	0,1	3,0			32,54	

Dra. Maria Inês N. C. Harris



d) Caracterização de risco

O risco imposto por um ingrediente representa a relação entre a máxima dose segura, na qual não se observa a manifestação do efeito tóxico, e a dose à qual o consumidor estará exposto ao utilizar um produto.

Como a avaliação de risco baseia-se em diferentes perigos potenciais, e em situações de exposição que podem ser eventuais, por curtos períodos ou mesmo ao longo de toda a vida, essa avaliação deve considerar diferentes aspectos que possam interferir sobre a segurança do consumidor.

Para tanto, são considerados diferentes parâmetros, que serão apresentados a seguir:

- margem de segurança (MS)
- exposição aceitável a alergênicos (AEL acepted exposure level)
- limite de relevância toxicológica (TTC toxicological threshold concern)
- risco de indução de câncer ao longo da vida

i) Margem de segurança (MS)

Para a maioria dos efeitos adversos, a relação entre dose máxima segura e exposição é avaliada pela definição da margem de segurança (Equação 2).

A margem de segurança baseia-se na presunção de haver níveis seguros de exposição, e é calculada pela relação entre a máxima dose aplicada sem que ocorram efeitos adversos e a exposição sistêmica ao produto durante o uso. Considerando que os dados de toxicidade são usualmente disponibilizados através de estudos em animais, e não em seres humanos, e que a população de usuários é heterogênea, havendo grandes diferenças de sensibilidade entre os indivíduos, aplica-se um fator de incerteza e de uma forma geral uma margem de segurança igual ou superior a 100 para os cosméticos. Com essa margem assegurada, mesmo públicos mais sensíveis como crianças, que apresentam relações entre superfície corporal e peso superiores às de um adulto são considerados.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Equação 2: Margem de segurança

$$MS = \frac{NO(A) EL(mg/kg/dia)}{DS(mg/kg/dia)} \ge 100$$

Onde:

NO(A)EL = NOEL ou NOAEL

NOAEL = dose máxima para a qual não se observa o efeito adverso (mg/kg/dia)

NOEL = dose máxima para a qual não se observa determinado efeito (mg/kg/dia)

DS = Dose de exposição sistêmica (mg/kg/dia)

Quando estão disponíveis diversos valores de NOAEL ou NOEL para um mesmo efeito, obtidos através de modelos experimentais diferentes, a margem de segurança mínima para os ingredientes deve ser calculada individualmente, para cada ingrediente e por efeito tóxico avaliado. Pelo princípio da precaução, considera-se então a margem de segurança necessária para evitar os efeitos críticos (menor NOEAL ou NOAEL) como determinantes da segurança do ingrediente.

ii) Exposição aceitável a alergênicos (AEL)

A avaliação de margem de segurança para a minimização do risco devido ao potencial alergênico mostrou-se limitada ao longo dos anos. Assim, desenvolveu-se a avaliação do nível de exposição aceitável para um ingrediente que demonstre potencial alergênico (AEL, Equação 3), que passou a ser realizada a partir de 2006 com a implantação da 46ª emenda da IFRA (*International Fragrance Association*), através da metodologia de QRA (*Quantitative Risk Assessment*).

Considera-se, por essa metodologia, que o nível de exposição do consumidor (CEL, Equação 4) expresso em unidades por área, deve ser menor que a máxima exposição aceitável (AEL). Para o cálculo de CEL utilizam-se valores médios de exposição ao produto considerandose os dados sumariados na Tabela 2.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



A avaliação por QRA foi inicialmente desenvolvida pela IFRA para ser empregada na avaliação de segurança de ingredientes de fragrâncias, considerados os principais agentes alergênicos encontrados em cosméticos, porém vem sendo aplicada também para a avaliação de outras categorias de ingredientes que podem induzir sensibilização, como, por exemplo, os conservantes.

A análise por QRA vem sendo aplicada tanto prospectivamente, para a definição de níveis seguros de aplicação de ingredientes e estabelecimento de padrões, principalmente fragrâncias, como em avaliações retrospectivas, na avaliação e estabelecimento de restrições para materiais que têm demonstrado apresentar potencial sensibilizante sobre os consumidores.

A principal diferença entre a MS e AEL reside no fato de que, enquanto para a determinação da MS considera-se apenas a quantidade aplicada, concentração e permeação, na determinação de AEL considera-se também a natureza do produto cosmético e condições de uso.

Uma vez que os processos de sensilbilização são diretamente relacionados à quantidade aplicada por área, nessa metodologia, atribui-se um fator de segurança (SAF – sensitization assessment factor) que está relacionado às incertezas referentes à exposição (área exposta, quantidade aplicada por área, freqüência de uso e natureza da matriz na qual o ingrediente está inserido) e que são diretamente relacionados com a sensibilização.

Para a determinação do fator de segurança para a sensibilização (SAF), realizada pelo grupo da IFRA para diversas categorias e tipos de produtos, foram considerados parâmetros referentes à variabilidade inter-individual, da mesma forma que se faz na toxicologia geral, efeitos da matriz do produto/veiculo e considerações sobre uso, específicas para sensibilização, sendo fatores-chave:

- Efeitos do etanol sobre a pele (ressecamento e disrupção de barreira), na situação experimental e na matriz do produto final
- A presença e nível de outros ingredientes na formulação que possam provocar irritação
- Outros ingredientes na formulação que possam impactar sobre a integridade da barreira, assim como os promotores de permeação
- Área de contato
- Oclusão durante o uso





Equação 3: Exposição aceitável a alergênicos (AEL)

$$AEL = \frac{WoE\ NESIL}{SAF} \geq CEL$$

Onde:

WoE NESIL = nível máximo para não-indução de sensibilização, segundo peso de evidências

SAF = fator de segurança para sensibilização

CEL = nível de exposição do consumidor

Equação 4: Nível de exposição do consumidor (CEL)

$$CEL = \frac{C \, (\%)}{100} \cdot Q_A \, (\text{mg/cm}^2/\text{dia})$$

Onde:

CEL= nível de exposição do consumidor

C (%) = concentração do ingrediente no produto (%)

QA= quantidade média aplicada do produto por área, por dia (mg/cm2/dia)

Equação 5: Fator de segurança para sensibilização Erro! Indicador não definido.

$$SAF = F_{\text{variabilidade}} \cdot F_{\text{matriz}} \cdot F_{\text{uso}}$$

Onde:

SAF = fator de segurança para sensibilização

Fvariabilidade = fator de variabilidade inter-individuo (de 1 a 10)

Fmatriz= fator dos efeitos da matriz/veiculo (de 1 a 10)

Fuso = fator das considerações de uso (1 a 10)

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Tabela 2: valores de aplicação diária média por categoria de produtos, empregados nas análises por QRA (IFRA,2006)

Tipo de produto	Qt.aplicada	SAF	
0.1	(mg/cm ² /dia)		
Capilares	1 000	100	
Condicionadores enxaguáveis	0,20	100	
Hair spray	2,20	100	
Shampoo	0,17	100	
Outros Produtos para penteado (Hair styling)	0,99	100	
Corporais			
Creme depilatório	0,6007	300	
Creme/ loção corporal	0,60	300	
Cremes para mãos	4,2	100	
Desodorante antiperspirantes	8,50	300	
Géis, espumas e mousses de banheira	0,010	100	
Géis, espumas e mousses de banho	0,0150	100	
Higiene feminina - Absorventes externos e protetores diários	0,14	100	
Higiene feminina - Absorventes intravaginais	2,9	200	
Lenços umedecidos para higiene intima	4,0	100	
Produtos para unhas	0,97	100	
Produtos hidroalcoólicos (pele intacta)	2,21	100	
Sabonete líquido	0,2	100	
Sabonetes em barra	0,057	100	
Faciais	•		
Creme de barbear/depilatório	0,6007	300	
Creme facial feminino	2,70	100	
Crème facial masculino	2,06	300	
Geis e espumas e esfoliantes para limpeza facial	0,15	100	
Removedor de maquilagem	0,90	100	
Produtos para area dos olhos	2,17	300	
Produtos hidroalcoólicos (pós-barba)	2,21	300	
Maquilagem	-		
Batons	11,67	300	
Maquilagem líquida facial	3,17	100	
Higiene oral	•		
Creme dental	1,25	100	
enxaguatórios bucal	1,38	100	
Outros produtos infantis (*)			
Fraldas infantis	0,14	100	
Lenços umedecidos para higiene infantil	0,0006	300	

^(*) nos casos de cremes e loções infantis, o valor de SAF é o mesmo dos produtos adulto





iii) Nível de relevância toxicológica (TTC)

O conceito de limiar de relevância toxicológica (TTC – toxicological threshold concern) baseia-se no princípio de que pode ser determinado um valor limiar de exposição para as substâncias, abaixo do qual há uma probabilidade muito baixa de qualquer risco apreciável. Essa abordagem envolve a análise da estrutura química, dos perfis toxicológicos de substâncias estruturalmente relacionadas e dos níveis do ingrediente presentes na formulação.

A análise de TTC é empregada há muitos anos para facilitar a avaliação de risco de substâncias presentes em menores quantidades, para as quais estão disponíveis poucos ou nenhum dado toxicológico, encontrando suas mais tradicionais aplicações na área de alimentos, como na avaliação de edulcorantes e materiais de embalagem.

Apenas recentemente a abordagem por TTC encontra aplicação na área cosmética embora exista certo ceticismo quanto à sua aplicação direta para avaliação de ingredientes cosméticos uma vez que os ingredientes constantes de bases de dados que foram empregadas para a elaboração dos limites de relevância toxicológica incluem poucos ingredientes específicos.

Através da abordagem por TTC estima-se os níveis seguros de exposição a substâncias presentes em pequenas quantidades e para as quais não seja conhecido o perfil toxicológico da exposição crônica, sendo aplicável também à análise de substâncias que presumidamente possam ser metabolizadas.

Muitos fatores influenciam a toxicidade *in vivo* de substâncias químicas, dentre eles, sua reatividade, metabolismo, toxicocinética (absorção, distribuição e eliminação) e toxicodinâmica (natureza e magnitude de suas interações com diferentes alvos moleculares). Para moléculas orgânicas, a informação obtida ao longo da história nos permite dizer que o principal determinante da toxicidade inerente é a presença de grupos funcionais. *Assim*, a presença de certos grupos define os chamados "alertas estruturais" (Figura 4) indicando potencial periculosidade do ingrediente, com relação a um determinado efeito tóxico.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Figura 4: Exemplos de alertas estruturais para Grupos funcionais das classes II e III de Cramer

Há diversos estudos realizados para uma grande quantidade de substâncias químicas com avaliação do TTC e pode-se utilizar esses valores para a estimativa do risco de ingredientes cosméticos e contaminantes. No entanto, deve-se atentar para o fato que os valores de TTC calculados para compostos químicos em alimentos são baseados na exposição oral e não há dados referentes à exposição cutânea.

Na abordagem por TTC para ingredientes cosméticos e impurezas cuja toxicidade não seja conhecida, é necessária a disponibilização de resultados de testes de AMES e análise das estruturas moleculares ou grupos funcionais presentes. Essa análise é caracterizada pela busca por alertas estruturais encontrando nas bases de dados e publicações envolvendo estudos de

Dra. Maria Inês N. C. Harris



avaliação entre estrutura e atividade (SAR – *structure-activity relatonship* ou QSAR – *quantitative structure-activity relationship*) fortes ferramentas.

A abordagem por TCC segue árvores de decisão, como a apresentada na Figura 5 que foi desenvolvida considerando uma avaliação de ingrediente cosmético. Nessa análise devemse considerar os dados existentes sobre a caracterização do material, sua identificação química e a caracterização do risco, se há ou não a presença de grupos funcionais considerados críticos e, classificar o produto dentro das classes de Cramer (Quadro 3). A partir desse tipo de avaliação estima-se os limites máximos de exposição crônica que não oferecem riscos ao usuário.

Quadro 3: Classificação de substâncias químicas para aplicação na avaliação de TTC

Classe de	Descrição	exemplos
Cramer		
I	Substâncias com estrutura química simples e modos de metabolism	Ácido L-glutâmico
	eficiente, que sugerem uma baixa toxicidade oral	Manitol
		Propilenoglicol
II	Substâncias cujos dados sobre metabolismo, farmacologia e	β-caroteno
	toxicologia são menos conhecidos, mas para os quais há poucas	Maltol
	evidências de toxicidade.	dialilftalato
	Substâncias similares á classe I mas que incluem grupos funcionais	
	reativos como alil ou alcinos, ou ainda substâncias de estruturas	
	complexas mas comuns em componentes alimentares.	
III	Substâncias com estrutura química para as quais não se pode	Acetonitrila
	realizar uma presunção inicial de segurança, ou para as quais há	2,4-dinitrotolueno
	indicativos de toxicidade.	Clorobenzeno
		p-aminofenol

Ainda que seja uma excelente ferramenta, dada a natureza das bases de dados utilizadas para o desenvolvimento dos critérios de decisão na metodologia por TTC, atualmente essa abordagem não deve ser empregada para a avaliação de ingredientes cosméticos caso se aplique alguma das seguintes situações:

- metais pesados;
- benzo-p-dioxinas poli-halogenadas, dibenzofuranos e bifenilas;
- compostos químicos de alto peso molecular, como polímeros e proteínas;
- disruptores endócrinos, incluindo esteróis;
- organofosfatos;
- compostos com efeitos locais (sensibilização/ irritação);





- aflatoxinas, N-nitrosaminas, compostos azoxi, aminas heterocíclicas;
- materiais particulados, incluindo nanomateriais;
- compostos genotóxicos e/ou carcinogênicos
- compostos com potencial atividade farmacológica

iv) Risco de indução de câncer ao longo da vida

A avaliação *in* vitro de mutagencidade é realizada através de uma bateria de ensaios, que compreende:

- Teste de mutagenicidade em bactérias (teste de Ames, OECD 471);
- Teste de mutagenicidade em células de mamíferos (OECD 476); e
- Teste de micronúcleos em células de mamíferos (OECD 487).

Para compostos que não apresentam grupos funcionais com alertas estruturais, considera-se como válido o estudo de mutagenicidade negativo quando os três tipos de ensaio apresentam-se negativos. Porém, para aqueles compostos com alertas estruturais, devem ser realizadas modificações nas condições de ensaio, como, por exemplo, a ativação metabólica, assim como também podem ser necessários outros ensaios como:

- Teste de aberrações cromossômicas em células de mamíferos (OECD 473);
- Alteração de síntese de DNA (OECD 482);
- Teste de transformação de células de mamíferos, realizados em células embrionárias de hamster sírio (SHE) ou células Balb/3T3.

A realização dessas baterias de ensaios nos oferece hoje informações de qualidade e confiáveis quando se apresentam negativos, não sendo considerados necessários testes *in vivo* subsequentes, dada principalmente sua sensibilidade.

Contudo, é conhecido que em alguns casos podem ocorrer resultados "falso positivos", e devido às condições experimentais nem sempre um resultado positivo representa um risco real de mutagenicidade ou carcinogenicidade.



Dra. Maria Inês N. C. Harris

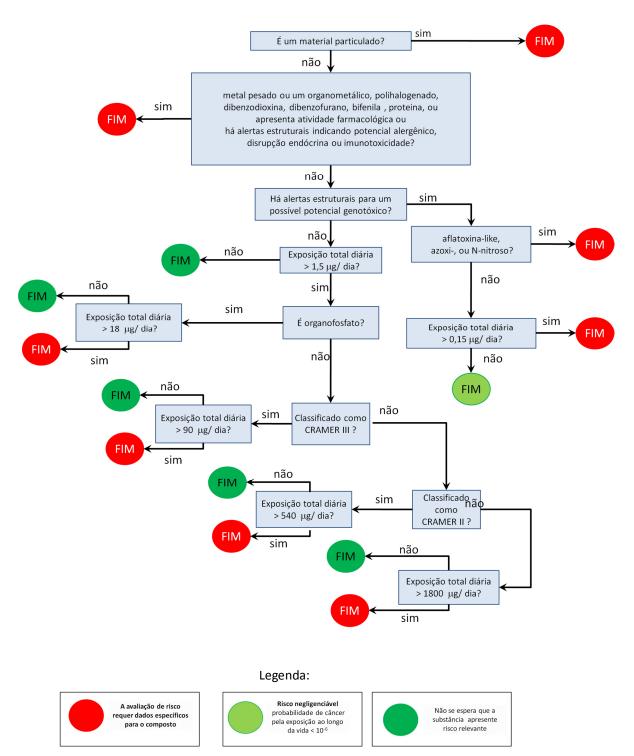


Figura 5: Racional básico de decisão para aplicação dos princípios de TTC





No presente status de validação de métodos alternativos, não se dispõe porém de métodos *in vitro* que permitam a verificação final sobre resultados positivos, sendo os ensaios em animais a única alternativa tecnicamente viável para tal verificação. Porém deve-se observar que a condução desses ensaios não é aceita na União Européia e rejeitada por consumidores e mesmo fabricantes em outros países, levando à exclusão da possibilidade de uso de ingredientes que apresentem resultados positivos em ensaios de mutagenicidade e genotoxicidade, pela inviabilidade de avaliação de sua segurança.

Para muitos ingredientes existentes, contudo, já são disponíveis estudos de exposição de animais ao longo da vida, possibilitando a estimativa de risco de indução de câncer pela exposição durante a vida para esses ingredientes.

A princípio, substâncias com potenciais efeitos carcinogênico, mutagênico ou reprotóxico, os denominados compostos CMR, não devem ser intencionalmente incorporadas em produtos cosméticos. Contudo, em algumas situações, essa incorporação é aceita desde que comprove que, nas concentrações em que são incorporados, eles não constituem um risco para a saúde do consumidor. Da mesma forma, se uma substância classificada como CMR estiver presente como um componente minoritário de um produto natural, ou for uma impureza, ou uma contaminação devido ao processo de manufatura, o risco potencial por ela oferecido deve ser cuidadosamente avaliado.

Essa avaliação, que estima o risco de indução a câncer pela exposição ao longo da vida, é feita a partir da estimativa do descritor de dose de indução T₂₅, determinado por estudos em animais. A dose de indução T₂₅ é a dose crônica que provoca o surgimento de tumor em 25% dos animais, obtida em estudos em animais conduzidos com a exposição desses animais ao agente agressor durante a vida, corrigida a incidência natural observada nos grupos placebo. A dose de indução T₂₅ é então convertido a um fator humano HT₂₅ (Equação 6), com base em taxas metabólicas comparativas, e o risco de câncer é avaliado pela extrapolação da dose de exposição real (Equação 7).

A etapa seguinte para a garantia de segurança de um produto compreende a gestão dos riscos, que consiste no estabelecimento de ações em função da classificação dos eventos potenciais provocados pela manifestação de um determinado perigo.





Essa classificação é comumente realizada em diversos setores de um negócio, como um auxílio para a tomada de decisão, e pode ser feita com base em diversos aspectos do negócio e seus impactos específicos.

Equação 6: Dose de exposição necessária para indução de câncer em humanos ao longo da vida

$$HT_{25} = \frac{T_{25}}{\left(\frac{P_{humano}}{P_{animal}}\right)^{0, 25}}$$

Onde:

 T_{25} = dose crônica necessária para indução de tumor em 25% dos animais HT_{25} = estimativa de dose para indução de tumor em humanos P = peso (em kg)

Equação 7: risco de câncer ao longo da vida

Risco ao longo da vida = 0, 25.
$$\frac{DS}{HT_{25}}$$

Onde:

HT25 = estimativa de dose para indução de tumor em humanos (Equação 6) DS = dose de exposição sistêmica (Equação 1)

e) Gestão de risco

Deve-se, nessa classificação, estabelecer parâmetros de acordo com o cenário e conseqüências observadas na manifestação de um perigo: por exemplo, em termos de acidentes gerais, considera-se uma "catástrofe" a ocorrência de um evento que provoca numerosas fatalidades, enquanto um evento que provoca a ocorrência de fatalidades é considerado apenas como "muito sério". Contudo, quando se fala na ocorrência de eventos adversos provocados por produtos cosméticos, é inconcebível considerar que a ocorrência de "apenas algumas fatalidades" não seja classificada como uma "catástrofe". Assim, para os eventos adversos observados nos usuários de produtos cosméticos, sugere-se a aplicação de uma análise mais rigorosa nessa classificação, como a apresentada no Quadro 4.

Dra. Maria Inês N. C. Harris



Quadro 4: Classificação de eventos segundo suas possíveis consequências

Categoria	Dano Humano (provocado pelo uso de um produto)	Dano Humano (acidente)	Custo financeiro	Produção	Ambiente
Catástrofe	Fatalidades; Injúrias permanentes em diversos consumidores.	Numerosas fatalidades	Perdas extensivas	Interrupção das atividades principais	Extensivos danos ambientais
Desastre	Injúrias permanentes em alguns consumidores; eventos sérios em muitos consumidores.	Múltiplas fatalidades	Perdas significativas	Interrupção das atividades principais	Importantes danos ambientais
Muito sério	Eventos adversos sérios em alguns consumidores.	Fatalidades	Perdas significativas	Alterações significativas na produção	Significantes danos ambientais
Substancial	Eventos adversos suaves em muitos consumidores.	Injúrias permanentes, Requer tratamento médico	Perdas importantes	Pequenas alterações na produção	Pequenos danos ambientais
Menores	Eventos adversos suaves em alguns consumidores.	Primeiros socorros são suficientes	Perdas negligenciáveis	Sem efeito sobre trabalhos	Efeito ambiental negligenciável

Em função das conseqüências, do nível de exposição e da probabilidade de ocorrência do evento, o risco pode então ser classificado como sendo baixo, moderado, substancial, alto ou muito alto.

Essa classificação do risco é realizada através de diferentes técnicas, como por exemplo o estabelecimento de matriz de riscos ou o uso de nomograma (*tie-line*), uma das mais aplicadas principalmente na área de segurança do trabalho.

Para se utilizar o nomograma (Figura 6), traça-se uma reta unindo as linhas referentes à probabilidade estimada para ocorrência do evento e da freqüência de exposição,





estendendo-a até a linha central. A partir desse ponto traça-se uma segunda reta, ligando o ponto da linha central à linha de pontuação de risco, que deve passar pela classificação de gravidade das conseqüências, de forma que o risco é classificado. A partir dessa classificação, são estabelecidos padrões de ação e prioridades, de forma a se consolidar o processo de gestão de risco.

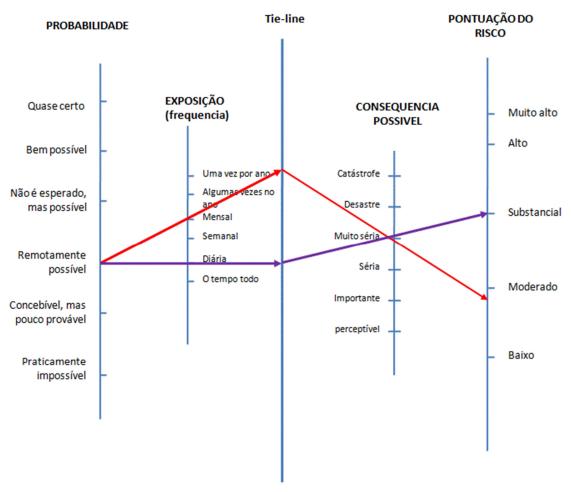


Figura 6: Exemplo de uso do nomograma de risco - No exemplo, são avaliadas duas situações para um mesmo perigo, cuja probabilidade de ocorrência é remotamente possível, mas que tem uma conseqüência considerada séria. Se a exposição ao perigo for pequena, por exemplo, mensal, esse risco é considerado de moderado a baixo (linha vermelha), Contudo, se a exposição for diária, o risco é considerado substancial (linha roxa).





O estabelecimento dessas prioridades na gestão de riscos é uma tarefa difícil, principalmente no tocante às ações governamentais, uma vez que há uma grande fragmentação entre o conhecimento, as políticas e as ações. A própria classificação de riscos é subjetiva e objeto de discussão permanente entre as diferentes partes interessadas.

Dessa forma, as relações entre atores e seus interesses, assim como uma relação funcional entre os aspectos científicos, os processos de avaliação e a governança de risco precisam ser adequadamente compreendidos de forma que se tenha uma adequada gestão de risco.

Baseada na percepção de que as avaliações de risco refletem sistemas sócio-políticos e padrões culturais, observa-se uma tendência para que ocorra a participação cada vez maior das partes interessadas como, por exemplo, comitês científicos, clientes, colaboradores, investidores e fornecedores na elaboração das políticas públicas referentes à segurança dos produtos e da população, em substituição ao que se observava no passado, como regra, quando havia uma nítida divisão entre a avaliação de riscos e a gestão de riscos. Assim, a governança de riscos se transforma de um processo onde aplicavam-se aspectos puramente regulatórios para um novo ambiente, que envolve a participação e negociação com múltiplos atores, assim como da gestão técnica para contextos legais, institucionais, sociais e econômicos.

Especialmente no controle de produtos químicos e governança de risco, muitos atores com interesses e concepções de risco variáveis exercem influência sobre a definição de onde e quando a avaliação de risco será realizada. Dessa forma, alguns itens prioritários, que representam evidentes possibilidades de maiores riscos ou riscos cumulativos, são regulados diretamente pela autoridade sanitária.

Contudo, deve-se considerar que a governança do risco é susceptível a mudanças significativas do cenário, sofrendo impactos diretos de novas tecnologias, como, por exemplo, o desenvolvimento de novos métodos analíticos que permitem a detecção de contaminantes a menores concentrações, assim como de novos efeitos que tornaram os riscos visíveis.

A gestão de riscos na área cosmética é realizada em dois diferentes níveis: na governança de riscos, exercida pela autoridade sanitária, e na gestão de segurança do produto, exercida pelo fabricante.





A governança ocorre principalmente com o estabelecimento dos procedimentos diferenciados para autorização de comercialização segundo as características do produto, pela especificação de padrões mínimos de qualidade, assim como com a publicação de listas restritivas de ingredientes, listas de produtos proibidos e listas de ingredientes com funções específicas como os conservantes, corantes e filtros solares, dentre outras medidas.

Quando há menor risco envolvido, a delegação da responsabilidade sobre a gestão do risco recai sobre o setor produtivo. Esse deve atender as diretrizes regulatórias, estabelecendo um processo onde se realize a gestão de segurança, mas goza de certa autonomia, de forma a se permitir que o processo de inovação seja permanente e competitivo.

A gestão de segurança, também conhecida como gestão de segurança do consumidor, é um processo que deve, idealmente, ocorrer em paralelo ao processo de criação do produto, acompanhando-o durante todo seu ciclo de vida.

Essa gestão envolve diferentes momentos e atores, e a garantia de segurança de um produto é conseqüência da adequada abordagem realizada em diferentes instâncias que vão desde a seleção de ingredientes e apelos, passando pela avaliação de segurança dos produtos, quando se faz um balanço da relação entre "custo" (risco) e benefício, na manutenção de padrões de qualidade e também no estabelecimento de um eficiente sistema de cosmetovigilância, através do qual seja possível monitorar o comportamento de produtos e ingredientes, quando no mercado.

f) Conclusão

Tanto os produtos cosméticos como os "cosmecêuticos" podem provocar reações adversas e o primeiro, e talvez mais importante, aspecto impactante na avaliação de segurança dos produtos "cosmecêuticos" é o fato de que muitos continuam a ser comercializados como cosméticos. Porém, uma vez que os "cosmecêuticos" podem apresentar ingredientes ativos com propriedades terapêuticas, esses produtos passam a alterar funções e estrutura da pele, o que não é previsto para produtos cosmético, devendo-se considerar, portanto que assim como os efeitos benéficos e desejados dos produtos são alcançados e melhorados, os riscos também podem ser intensificados.





Com base nisso, a sua avaliação de segurança de produtos "cosmecêuticos" deve ser deve ser mais criteriosa que para um cosmético, principalmente quando esta avaliação envolve a caracterização de ingredientes complexos e moléculas bioativas e tecnologias que promovam maior permeação cutânea. Essa avaliação conta hoje com diversas ferramentas e modelos que permitem a caracterização do perigo, que abrange a caracterização química, biológica e toxicológica dos ingredientes, incluindo também a análise de ingredientes minoritários, contaminantes e produtos de degradação.

Com base na avaliação do nível de exposição e da natureza do perigo é possível avaliar o risco e, a partir desse conhecimento, considerando critérios específicos de gestão de risco, estabelecer as condições ideais para uso de ingredientes e produtos, sem que se ofereça risco ao consumidor.

g) Referências

A Centennial History of the Personal Care Products Council. Washington DC: Personal Care Products Council; c2010 [cited 2011 Apr 29]. Available from: http://www.personalcarecouncil.org/Content/NavigationMenu/About_Us/History/History.htm

ANVISA. Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005.

Api AM, Basketter DA, Cadby PA, Cano MF, Ellis G, Gerberick GF et al. Dermal sensitization Quantitative Risk Assessment (QRA) For Fragrance Ingredients. Reg. Toxicol. Pharmacol. 2008; 52: 3-23.

Aschberger K, Micheletti C, Sokull-Klüttgen B, Christensen FM, Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health — Lessons learned from four case studies, Environ. Int. 2011: article in press. doi:10.1016/j.envint.2011.02.005

Assmuth T, Hildén M, Benighaus C. Integrated risk assessment and risk governance as sociopolitical phenomena: A synthetic view of the challenges. Sci Total Environ. 2010; 408 (18): 3943–3953.

Astill BD. Structure-Activity Relationships within and bet ween Chemical Classes. In: Vouk VB, Butler GC, Upton AC, Farke DV, Asher SC, editors. Methods for Assessing the Effects of Mixtures of Chemicals. 1987. p. 209-223.

Basketter DA. Methyldibromoglutaronitrile: skin sensitization and quantitative risk assessment. Cutan. Ocul. Toxicol. 2010; 29(1): 4–9



Dra. Maria Inês N. C. Harris

Berne B, Boström A, Grahnén AF, Tammela M. Adverse Effects of Cosmetics and Toiletries Reported to the Swedish Medical Products Agency 1989-1994. Contact Dermat. 1996; 34: 359-362.

Birosová L, Mikulásová M. Development of triclosan and antibiotic resistance in Salmonella enterica serovar Typhimurium. J Med Microbiol. 2009; 58(Pt 4):436-41.

Blanco-Davilla, F. Beauty and the Body: The Origins of Cosmetics. Plastic & Reconstructive Surgery. 105(3):1196-1204, 2000.

Cauwenbergh G. The Role of the Pharmaceutical Industry in Drug Development in Dermatology. Clin. Dermat. 2002; 20:467–473.

Cosmeceuticals. [homepage on the internet]. New York: American Academy of Dermatology; c. 2011. Available from: http://www.aad.org/media-resources/stats-and-facts/cosmetic-treatments/cosmeceuticals.

Dweck AC. The internal and external use of medicinal plants. Clin. Dermatol.2009; 27: 148-158.

FDA History – Part II: The 1938 Food, Drug, and Cosmetic Act . [homepage on the Internet]. Washington DC: US Food & Drug Administration. [updated 2009 Jun 18; cited 2011 Apr 29]. Available from: http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Origin/ucm054826.htm

Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental health criteria 240. World Health Organization; 2009.

Gilpin S, Maibach H. Allergic contact dermatitis caused by farnesol: clinical Relevance. Cutan. Ocul. Toxicol. 2010; 29(4): 278–287.

Groot AC. Bruynzeel DP, Bos JD, Meeren, HLM, Joost T, Jagtman BA, Weyland JW. Arch Dermatol. 1988;124(10):1525-1529.

Grow JA. The Legislative History of the 1962 Drug Amendments: A Failure to Forget or A Lesson to Learn From?. Harvard Law School, 1997. Available from: http://leda.law.harvard.edu/leda/data/189/jgrow.html.

Hall B, Steiling W, Safford B, Coroama M, Tozer S, Firmani C, et al. European consumer exposure to cosmetic products, a framework for conducting population exposure assessments Part 2. Food Chem. Toxicol. 2011; 49: 408–422.

Hawthorn, S. Occupational Health & safety Practitioner . Reading: RISK MANAGEMENT PROCESS. Government of Western Australia – Department of Commerce, 2009. Available from: http://pt.scribd.com/doc/39171432/Risk-Management#archive.

Held E, Johansen JD, Agner T, Menné T. Contact Allergy to Cosmetics: Testing with Patient's Own Products. Contact Dermat. 1999; 40: 310-315.

Krishnan K, Gagné M, Nong A, Aylward LL, Hays SM, Biomonitoring Equivalents for triclosan. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2010; 58: 10-17.



Dra. Maria Inês N. C. Harris

Kroes R, Kleiner J, Renwick A. The Threshold of Toxicological Concern Concept in Risk Assessment. Toxicol. Sci. 2005; 86(2): 226–230.

Lindberg M, Tammela M, Boström A, Fischer T, Inerot A, Sundberg K, Berne B. Are Adverse Skin Reactions to Cosmetics Underestimated in the Clinical Assessment of Contact Dermatitis? A Prospective Study among 1075 Patients Attending Swedish Patch Test Clinics. Acta Derm. Venereol. 2004; 84: 291–295.

Lorenz C, Goetz NV, Scherunger M, Wormuth M, Hungerbühler, K. Potential exposure of German consumers to engineered nanoparticles in cosmetics and personal care products. Nanotoxicol. 2011; 5(1): 12–29.

Medicine: Eyes & Dyes . The Time Magazine, 1933 Dec.04. Available from: http://www.time.com/time/printout/0,8816,746424,00.html

Mercosul/GMC/ Resolução N° 07/05.

Meyers, B. Teach Science Concepts and Inquiry with Food and Cosmetics. Washington DC: FDA/NSTA Web Seminar. [updated 2008 May 6; cited 2011 Apr 29]. Available from: http://chemeducator.org/sbibs/s0007002/spapers/720051rb.htm.

Millikan, LE. Cosmetology, Cosmetics, Cosmeceuticals: Definitions and Regulations. Clin. Dermatol. 2001: 19: 371-374.

OECD. Test n. 471- Bacterial Reverse Mutation. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 1997.

OECD. Test n. 476- In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test . OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 1997.

OECD. Test n. 482- Genetic Toxicology: DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells in vitro, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 1988.

OECD. Test n. 487- In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test . OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, 2010.

Risk assessment and management. In: Division of mechanical Engineering Postgraduate and Academic Visitors OH&S Manual. [Homepage on the Internet]. Sta Lucia: University of Queensland. [cited 2011 Apr 15]. Available from:

http://www.mech.uq.edu.au/MECHENG_OHS/OH&S%20MANUAL%20FILES/RISK_ASSESSMEN T_AND_MANAGEMENT.html

Rivers JK. The Role of Cosmeceuticals in Antiaging Therapy. Skin Therapy letter. 2008;13(8):n/a © 2008 SkinCareGuide.com. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/587365.

Robert A Schwartz, Santiago A Centurion. Cosmeceuticals. [homepage in internet]. C 1994-2011. [updated 2010 Jun 22; cited 2011 Apr 15]. New York: E-medicine – Medscape LLC. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1067778-overview



Dra. Maria Inês N. C. Harris

Rodricks JV, Swenberg JA, Borzelleca JF, Maronpot RR, Shipp AM. Triclosan: A critical review of the experimental data and development of margins of safety for consumer products. Crit. Rev. Toxicol. 2010; 40(5): 422–484.

SCCP (Scientific Committee on Consumer Products), position statement on genotoxicity / mutagenicity testing without animal experiments. European Commission , 2009.

SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on triclosan (antimicrobial resistance), 22 June 2010. European Union, 2010.

SCHER/SCCP/SCENIHR scientific opinion on the use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for the safety assessment of chemical substances (draft - SCCP/1171/08). European Commission 2008.

Take the Triclosan-Free Pledge. [homepage on the Internet]. The Campaign for Safe Cosmetics. c2001-2008. [cited 2011 Apr 10]. Available from: http://org2.democracyinaction.org/o/5500/p/dia/action/public/?action_KEY=5895

The SCCP's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 6th revison. European Union, 2006.

UNECE – United Nations Economic Comission for Europe. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS).3rd ed. Geneve: United Nations; 2009.

Willis CM, Shaw S, Lacharrière O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, Bastien P, Wilkinson JD. Br. J. Dermatol. 2001; 145:258-263.

Yazdankhah SP, Scheie AA, Høiby EA, Lunestad BT, Heir E, Fotland TØ, Naterstad K, Kruse H. Triclosan and antimicrobial resistance in bacteria: an overview. Microb. Drug Resist. 2006; 12(2):83-90.

Zoe Diana Draelos. Cosmeceuticals: undefined, unclassified, and unregulated. Clin. Dermatol. (2009) 27, 431–434.