



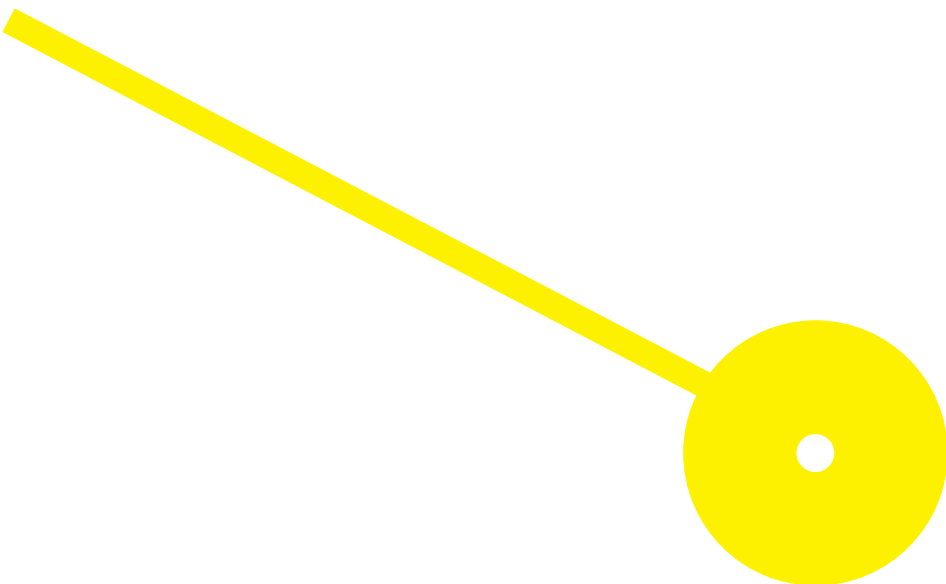
MESTRADO

Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia

# Segurança de produtos cosméticos

Inês Isabel Martins Monteiro

07/2021





**ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE**

## **Segurança de produtos cosméticos**

**Autor**

Licenciada, Inês Monteiro, Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto

**Orientador**

Doutorada, Patrícia Correia, Escola Superior de Saúde do Politécnico do Porto

**Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.**

## Resumo

Os produtos cosméticos estão categorizados como produtos de cuidado pessoal, que se encontram disponíveis no mercado sob os mais variados formatos, desde o formato de produto de banho, a desodorizante, tinta para cabelo, maquilhagem e perfumes. São produtos de fácil acesso ao consumidor que, para além de alcançarem a finalidade para que são produzidos, são cada vez mais causadores de reações adversas como dermatites alérgica e de contacto. Surge, com isto, a necessidade de abordar o processo pelo qual estes produtos são introduzidos no mercado, a vigilância pós comercialização, e as reações adversas notificadas até ao momento em Portugal. Não obstante, este trabalho teve igualmente enfoque nas principais substâncias sensibilizantes encontradas em produtos cosméticos e nos métodos analíticos disponíveis para a identificação e quantificação das mesmas. Estes temas foram desenvolvidos no formato de estudo descritivo, no que toca às reações adversas, e no formato de revisão clássica de literatura, no que respeita à recolha de informação acerca de métodos de análise de substâncias sensibilizantes em produtos cosméticos. A notificação de reações adversas a produtos cosméticos, apesar de estar pouco implementada na rotina dos consumidores e profissionais de saúde, quando comparada com a notificação de medicamentos, apresenta um impacto na regulamentação destes mesmos produtos, sendo um fator crucial para o ajuste de fórmulas e a obtenção de produtos mais seguros no mercado. As substâncias mais sensibilizantes encontradas em produtos cosméticos são: metilisotiazolinona (MI), p-feniledenodiamina (ppd), eugenol e níquel. Todas têm limites de concentração máxima que devem ser respeitados. Os ensaios preferenciais para a análise da MI são HPLC e UPLC, para a ppd, o HPLC, para o eugenol a cromatografia gasosa e para o níquel a espectrometria. Nos ensaios descritos, os limites estabelecidos foram cumpridos exceto num ensaio de HPLC de análise à MI. Os métodos analíticos utilizados em produtos cosméticos, surgem como aferições e validações das fórmulas descritas nos rótulos dos produtos cosméticos. A notificação dos efeitos indesejáveis a cosméticos e o uso de métodos analíticos permitem que a cosmetovigilância evolua e que possa estar mais ativa e presente nos dias de hoje, disponibilizando produtos cosméticos mais seguros para o consumidor.

**Palavras-chave:** produto cosmético; cosmetovigilância; métodos analíticos; dermatite de contato; dermatite alérgica.

## **Abstract**

Cosmetic products are categorized as personal care products that are available on the market in the most varied formats, from bath products, to deodorant, hair dye, makeup and perfumes. These products are easily accessible to the consumer and, in addition, to achieve the purpose for which they are produced, they are increasingly causing adverse reactions, such as allergic and contact dermatitis. Therefore, it raises the need to approach the process by which these products are introduced in the market, post-marketing surveillance and the adverse reactions reported, so far, in Portugal. Nevertheless, this work will also focus on the main sensitizing substances found in cosmetic products, and on the analytical methods available for their identification and quantification. These themes were developed in a descriptive study format, regarding adverse reactions, and in the classic literature review format, regarding the subject of analytical methods for sensitizing substances in cosmetic products. The notification of adverse reactions to cosmetic products, despite being little implemented in the routine of consumers and health professionals, when compared to the notification of medicines, has an impact on the regulation of these same products, being a crucial factor for the adjustment of formulas and obtaining safer products on the market. The most sensitizing substances found in cosmetic products are: methylisothiazolinone (MI), p-phenylenediamine (ppd), eugenol and nickel. All have maximum concentration limits that must be respected. Preferred assays for MI analysis are HPLC and UPLC, for ppd, HPLC, gas chromatography for eugenol and spectrometry for nickel. In the described assays, the established limits were complied with except in an MI analytical HPLC assay. The analytical methods used in cosmetic products appear as measurements and validations of the formulas described on cosmetic product labels. The notification of undesirable effects to cosmetics and the use of analytical methods allow cosmetovigilance to evolve and be more active and present today, providing safer cosmetic products for the consumer.

**Keywords:** cosmetic product; cosmetovigilance; analytical methods; contact dermatitis; allergic dermatitis.

# Índice

CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO .....	1
1. Estado da arte.....	1
1.1. Produto cosmético .....	1
1.2. História.....	2
1.3. Estatísticas .....	3
1.4. Introdução no mercado europeu.....	4
1.4.1. Ficheiro de Informação sobre o produto .....	5
1.4.2. Comparação com o mercado americano .....	8
1.5. Importância e motivação.....	10
1.6. Objetivos .....	11
CAPÍTULO II – MÉTODOS .....	13
2. Métodos.....	15
CAPÍTULO III – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	17
3. Parte A – Cosmetovigilância.....	19
3.1. Reações adversas .....	19
3.2. Complicações na saúde associadas ao uso de produtos de higiene e cuidado pessoal .....	20
3.3. Estatísticas de reações adversas a produtos de higiene e cuidado pessoal.....	21
3.4. Processo de notificação de reações adversas a produtos de higiene e cuidado pessoal em Portugal .....	23
3.4.1. Comunicação pelo fabricante/ pessoa responsável / distribuidor.....	23
3.4.2. Comunicação por profissionais de saúde .....	23
3.4.3. Comunicação por consumidores .....	24
3.4.4. Sistema RAPEX .....	24
3.5. Processo de notificação de reações adversas a produtos de higiene e cuidado pessoal nos Estados Unidos da América.....	24
3.6. O caso particular da Metilisotiazolinona.....	25
4. Parte B – Métodos de análise .....	27
4.1. Avaliação da segurança do produto final.....	27
4.2. Métodos analíticos para identificação e quantificação de substâncias individuais.....	28
4.2.1. Metilisotiazolinona .....	28
4.2.2. P-fenilenodiamina.....	34

4.2.3. Eugenol.....	35
4.2.4. Níquel.....	37
CAPÍTULO IV – CONCLUSÃO.....	41
5. Conclusão.....	43
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXOS.....	53
Anexo 1 – Documento 2512 de introdução de cosmético no mercado EUA.....	55
Anexo 2 – Tabela EUA com substâncias de uso seguro, proibidas, com uso não fundamentado, entre outras classificações.....	57
Anexo 3 – Formulário A (Notificação de Efeitos indesejáveis graves).....	58
Anexo 4 – Formulário de notificação de efeitos indesejáveis para consumidor final.....	62
Anexo 5 – Formulário de notificação de efeitos indesejáveis de produtos cosméticos nos EUA....	63
Anexo 6 – Métodos alternativos à experimentação animal.....	69

## Nomenclatura

CAERS	Centro de Segurança Alimentar e Sistema de Notificação de Eventos Adversos à Nutrição ( <i>Center for Food Safety and Applied Nutrition Adverse Event Reporting System</i> )
CG	Cromatografia Gasosa
CIAV	Centro de Informação AntiVenenos
CMR	Carcinogénicas, Mutagénicas ou Tóxicas para a reprodução
CPNP	Portal de Notificação de Produtos Cosméticos ( <i>Cosmetic Products Notification Portal</i> )
EI	Efeito Indesejável
EIG	Efeito Indesejável Grave
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Administração de alimentos e medicamentos ( <i>Food and Drug Administration</i> )
FD&C Act	Associação de alimentos, medicamentos e cosméticos ( <i>Food, Drugs and Act Cosmetics</i> )
HPLC	Cromatografia líquida de elevada eficiência ( <i>High performance liquid chromatography</i> )
ICCR	Cooperação Internacional na Regulação de Cosméticos ( <i>International Cooperation on Cosmetics Regulation</i> )
INCI	Nomenclatura Internacional de Ingredientes de Cosméticos ( <i>International Nomenclature Cosmetic Ingredients</i> )
ISO	Organização Internacional para Padronização ( <i>International Standard Organization</i> )
ICSMS	Sistema de Comunicação e Informação para Vigilância do Mercado ( <i>Information and Communication System for Market Surveillance</i> )
LD	Limite de deteção
LQ	Limite de quantificação
MI	Metilisotiazolinona
MCI/MI	Metilcloroisotiazolinono–metilisotiazolinona
MPA	Associação de Fabricantes de Perfumes ( <i>Manufacturing Perfumers' Association</i> )
MS	Detetor espectrometria de massa ( <i>Detector of Mass spectrometry</i> )
PC/PCs	Produto Cosmético / Produtos cosméticos
PCPC	Concílio de Produtos de Cuidado Pessoal ( <i>Personal Care Products Council</i> )

PIF	Ficheiro de informações acerca do produto cosmético ( <i>Product Information File</i> )
PPD	p-fenilenodiamina ( <i>p-phenylenediamine</i> )
ppm	Partes por milhão
PRVC	Programa Registo Voluntário de Cosméticos
RAPEX	Sistema de alerta rápido para todos os produtos de consumo perigoso) ( <i>Rapid Alert System for all dangerous consumer Products</i> )
SCC	Comité Científico em Cosmetologia ( <i>Scientific Committee on Cosmetology</i> )
SREAC	Sistema de Relatório de Eventos Adversos
UE	União Europeia
UPLC	Cromatografia líquida de ultra eficiência ( <i>Ultra performance liquid chromatography</i> )
UV	Detetor ultravioleta ( <i>Ultraviolet detector</i> )



---

## CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO



## **1. Estado da arte**

A evolução do mercado dos produtos cosméticos (PCs) tem-se observado quer seja a nível tecnológico (com novas fórmulas e apresentações), quer seja a nível da procura por parte do consumidor. Deparamo-nos com consumidores cada vez mais informados, conscientes na procura do produto que vá de encontro às suas necessidades (Ramalho, Rodrigues, & Moreira, 2014).

Tendo em conta tratar-se de produtos de fácil aquisição, é necessário que as regras que disciplinam estes produtos se encontrem atualizadas e de livre acesso, seja ao consumidor seja às entidades competentes. As informações disponíveis devem por isso, dinamizar procedimentos relativos ao controlo, avaliação e comprovação da eficácia e qualidade destes produtos (Comissão Europeia, 2009).

### **1.1. Produto cosmético**

Segundo a legislação, nº 1223/2009, considera-se produto cosmético “qualquer substância ou preparação que seja destinada para ser posta em contato com partes superficiais do corpo humano, designadamente, epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger, ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais Os ingredientes podem ser de origem química ou preparados de origem sintética ou natural (Comissão Europeia, 2009).

Os produtos cosméticos apresentam-se organizados nas seguintes categorias (Comissão Europeia, 2009):

- cremes, emulsões, loções, leites, geles e óleos para a pele;
- máscaras de beleza;
- bases coloridas (líquidas, pastas e pós);
- pós para maquilhagem, talcos, pós para aplicar depois do banho, pós para higiene corporal;
- sabonetes, sabões, desodorizantes;
- perfumes, águas de toilette e águas-de-colónia;
- preparações para banho e duche;
- depilatórios;
- desodorizantes e antitranspirantes;
- produtos capilares (tintas, champôs, lacas, brilhantinas, etc.)
- produtos para a barba;
- produtos para maquilhagem e desmaquilhagem do rosto e dos olhos;
- produtos para aplicação nos lábios;

- produtos dentários e bucais;
- produtos para as unhas;
- produtos para cuidados íntimos, de uso externo;
- produtos para proteção solar;
- produtos para bronzamento sem sol;
- produtos para branquear a pele;
- produtos antirrugas.

Estes produtos quando colocados no mercado não devem prejudicar a saúde humana quando aplicados em condições normais de utilização, tendo em conta a apresentação, rótulo, instruções de utilização, bem como de qualquer outra indicação fornecida pelo fabricante na embalagem do produto. Sempre que se observe reações adversas a determinado produto utilizado segundo as indicações referidas anteriormente, estas devem ser comunicadas à entidade competente (Infarmed)(Comissão Europeia, 2009).

## **1.2. História**

Mesmo não sendo denominados de cosméticos, como são hoje em dia, a utilização destes produtos tem acompanhado várias civilizações, sendo utilizados quer para fins religiosos, para promover o bem-estar e beleza. A utilização destes produtos, inicialmente, tinha como finalidade proteger de agentes externos, como o sol e o vento, e, mais tarde, tornam-se representativos da classe social que os usava e dos padrões de beleza da época (Cosmetics Info, 2020).

A utilização de cosméticos data do ano 10 000 AC, no Egito, quando homens e mulheres começaram a usar óleos e unguentos para limpar e mascarar os odores corporais. Óleos e cremes eram utilizados para proteção contra o sol e vento. Este povo faz ainda referência à utilização de perfumes à base de mirra, camomila, lavanda e menta, e de aloé vera para rituais religiosos e embalsamento dos mortos (Chaudhri & Jain, 2009). No ano 1500 AC, o povo chinês e japonês utiliza o pó de arroz para colocar as faces mais pálidas (Cosmetics Info, 2020). Mais tarde no século IV, na Índia, a henna aparece como uma substância usada como tinta de cabelo, e na pele para fazer desenhos especialmente em dias festivos. É também nesta altura que surge uma mistura semelhante ao sabão, um creme germicida de açafraão que ajudava a eliminar as células mortas da pele (Chaudhri & Jain, 2009). Na época renascentista (1400-1600), a Itália e a França surgem como os principais centros de produção de cosmética na Europa onde a classe aristocrata era a única com acesso a estas regalias. Observa-se o uso de fragâncias recolhidas de ingredientes naturais (Cosmetics Info, 2020).

Na idade média (1900), nos Estados Unidos, a indústria cosmética evolui rapidamente, e vários produtores de cosméticos juntam-se para fundar a Associação de Fabricantes de Perfumes (MPA),

atualmente conhecida como o Concílio de Produtos de Cuidado Pessoal (PCPC). Em 1906, surge a “*Pure Food and Drug Act*” a entidade responsável pelo controlo de alimentos e fármacos disponibilizados no mercado. Contudo, em 1938, surge a necessidade de os cosméticos serem de igual modo fiscalizados e controlados por uma entidade competente, passando a fazer parte da “*Pure Food and Drug Act*” que passa a ser a *FD&C Act (Food, Drugs and Act Cosmetics)* parte integrante da FDA (*Food and Drug Administration*) (Cosmetics Info, 2020).

Em Portugal, em 1972, a regulamentação dos cosméticos é definida em diário da república, ainda hoje em vigor. Neste mesmo ano, Portugal aprova a lista de substâncias proibidas em cosméticos na Portaria 405/73, de 8 de Junho (Infarmed, 2020a).

Em 1979, a União Europeia cria o Comité Científico em Cosmetologia (SCC), um conjunto de peritos a nível europeu que dão pareceres que servem como base para decisões regulamentares europeias. Em 1986 ocorre uma atualização e harmonização da legislação nacional com a diretiva europeia (Infarmed, 2020a).

### 1.3. Estatísticas

Entre 2017– 2019, um estudo de mercado realizado em farmácias e locais de venda de produtos de saúde em Portugal, analisou as vendas relativas a produtos de bem-estar (Gráfico 1). Concluiu que a procura de produtos de cuidado pessoal (produtos cosméticos e de higiene corporal) ocupa o segundo lugar (27,0%) de vendas de produtos de bem-estar na farmácia, sendo os medicamentos de venda livre os que ocupam o primeiro lugar (36,2%) (HMR, 2019).

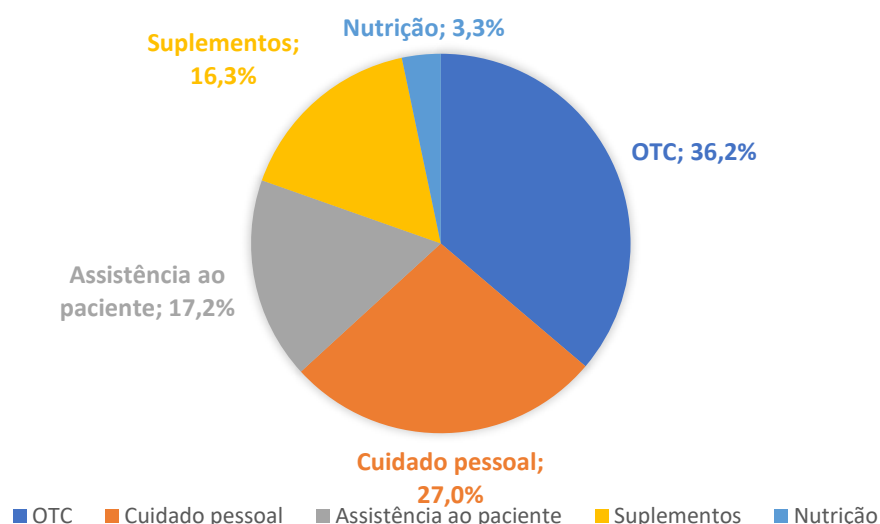


Gráfico 1 – Vendas de produtos de bem-estar

Constatou-se ainda que durante o ano de 2018, houve um crescimento de 4,9% no mercado de produtos de cuidado pessoal, representando 23,5% das vendas em farmácia e 43,5% das vendas nos restantes locais de vendas de produtos de saúde. A procura de produtos de cuidado pessoal é sazonal, observando-se um aumento na procura de produtos antirrugas e antienvhecimento no mês de março, os produtos solares no meses de junho e julho e um aumento de produtos antienvhecimento, maquilhagem e *coffret* de bebé no mês de dezembro (HMR, 2019).

Um estudo realizado nos Estados Unidos, em 2020, analisou que tipo de produtos de cuidado pessoal os inquiridos usam mais regularmente. 88,0% da amostra respondeu produtos de higiene corporal (ex: produtos de banho, desodorizantes, produtos de barbear), 87,0% produtos de higiene oral, 66,0% produtos de cuidado de rosto e 36,0% referem usar produtos cosméticos com mais regularidade (Gráfico 2) (Statista Research Department, 2021).

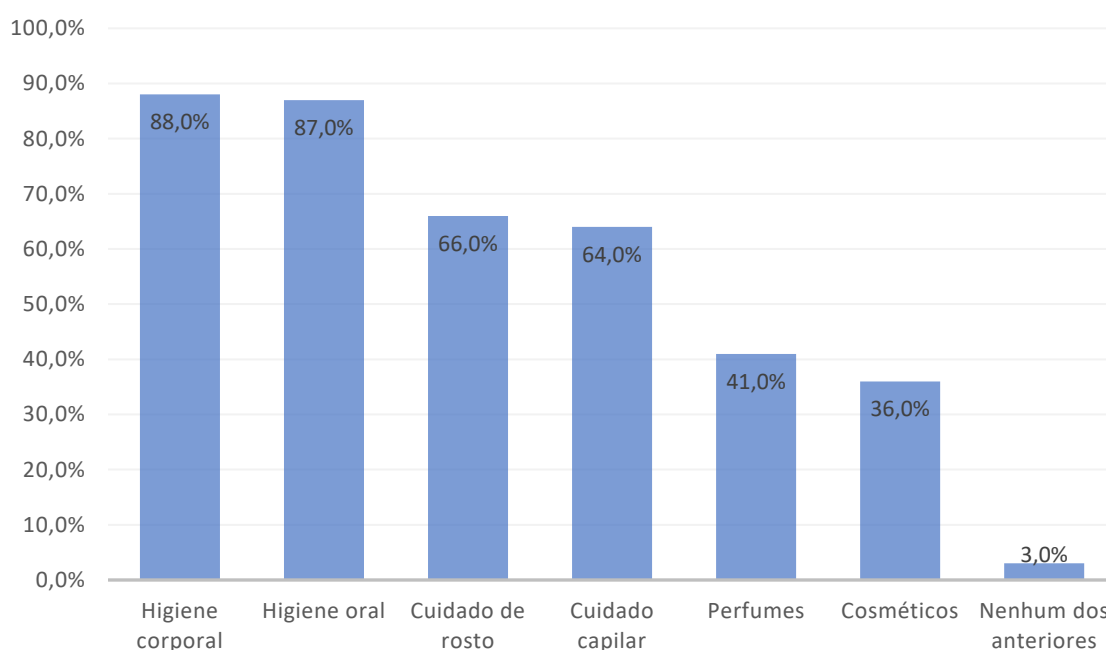


Gráfico 2 – Produtos de cuidado pessoal usados mais regularmente

#### 1.4. Introdução no mercado europeu

A introdução de um produto cosmético no mercado implica a disponibilização às autoridades competentes de informação relativa à identificação, qualidade, segurança para a saúde humana e aos efeitos alegados do produto cosmético. Em especial, estas informações deverão incluir um relatório de segurança do produto cosmético que comprove que se realizou uma avaliação de segurança. Esta informação ajudará o controlo e monitorização destes produtos por parte das entidades competentes.

Contudo não é necessário uma autorização por parte destas entidades para o produto ser introduzido no mercado (Comissão Europeia, 2009).

Quando o produto cosmético é colocado no mercado, a pessoa responsável deve conservar o ficheiro de informação acerca do produto cosmético (PIF) por um período de 10 anos a contar da data em que o último lote do produto foi colocado no mercado. Este é um ficheiro obrigatório para todos os produtos comercializados na União Europeia. Toda a documentação (PIF, rotulagem do produto e imagem do produto) deve ser remetida ao Infarmed e submetida no Portal de Notificação de Produtos Cosméticos (CPNP). Esta comunicação deve ser feita também ao Centro de AntiVenenos (CIAV) de modo a que este disponha de toda a informação necessária para prestar auxílio médico caso seja necessário (Comissão Europeia, 2009).

Em caso de importação, os produtos devem possuir por cada lote de fabrico, os respetivos certificados de controlo (Ministério da Saúde, 1998).

#### **1.4.1. Ficheiro de Informação sobre o produto**

O PIF é um dossier com informação técnica sobre cada produto cosmético. Este documento contempla a seguinte informação (Comissão Europeia, 2009):

- descrição do produto cosmético e categoria onde se insere;
- relatório de segurança do produto cosmético;
- descrição do processo de fabrico e uma declaração de conformidade com as boas práticas de fabrico;
- provas dos efeitos alegados do produto cosmético, caso a natureza do produto cosmético assim se justifique;
- dados relativos aos ensaios animais
- rotulagem.

##### **Descrição do Produto Cosmético**

Deve ser descrita a categoria do produto cosmético, forma galénica e apresentação, características do produto e indicações, instruções de utilização, precauções/advertências e restrições de utilização (Comissão Europeia, 2009).

##### **Relatório de Segurança**

A avaliação da segurança do produto cosmético tem por base 3 aspetos principais: resumo da avaliação de risco, baseada nos efeitos locais e sistémicos de todas as substâncias individuais; avaliação adicional da segurança do produto que não pode ser avaliado mediante avaliação separada das substâncias individuais; avaliação de outros fatores que influenciem o produto final como qualidade

microbiológica e a embalagem. O avaliador de segurança deve declarar se o produto é seguro, seguro com restrições ou não é seguro, sendo que esta última não permite a introdução do produto no mercado (Comissão Europeia, 2009).

O relatório é organizado em duas partes: parte A, com informação sobre a segurança do produto cosmético, e a parte B, com a avaliação da segurança do produto. Na tabela 1 encontram-se estruturados todos os aspetos abordados em ambas as partes (Comissão Europeia, 2009).

Tabela 1 – Relatório de segurança de produtos cosméticos (Comissão Europeia, 2009).

PARTE A – Informação sobre a segurança do produto cosmético	<b>Composição quantitativa e qualitativa.</b>	Deve estar descrita a denominação química de cada ingrediente, bem como o fornecedor, concentração e função na fórmula.
	<b>Caraterísticas físico-químicas e estabilidade.</b>	Caraterísticas da substância, matéria-prima e produto final. Certificados analíticos. Estabilidade do produto cosmético nas condições de armazenagem previstas.
	<b>Qualidade microbiológica.</b>	Resultados do ensaio de eficácia dos conservantes.
	<b>Impurezas, vestígios, informações sobre o material de embalagem. Pureza das substâncias e misturas.</b>	Fichas técnicas e de segurança.
	<b>Utilização normal e razoavelmente previsível.</b>	Instruções de utilização, precauções e restrição de utilização (por exemplo, não usar em crianças com menos de 3 anos, pele lesionada, membranas mucosas).
	<b>Exposição ao produto.</b>	Local de aplicação, área superficial de aplicação, quantidade de produto aplicado, duração/frequência de aplicação, via de exposição, população exposta ao produto.
	<b>Exposição às substâncias.</b>	Toxicidade local, sensibilização cutânea, toxicidade foto-induzida.
	<b>Perfil toxicológico.</b>	Devem-se referir aspetos de toxicidade local como irritação cutânea/ocular e fotossensibilidade.
	<b>Efeitos indesejáveis graves e não graves.</b>	Resultado da avaliação feita ao produto cosmético, nomeadamente a Determinação do Potencial Irritante.
PARTE B – Avaliação da segurança do produto cosmético	<b>Relatório de um perito com no mínimo 3 anos de experiência na área (Farmácia, Toxicologia, Medicina).</b>	Poderá ser necessário uma avaliação de segurança adicional se se tratarem de produtos para aplicação em crianças com menos de 3 anos de idade e produtos exclusivamente para aplicação na higiene íntima.

### Dados relativos aos ensaios animais

A partir de 2013 foi proibida a realização deste tipo de testes. No entanto, para produtos já existentes no mercado a avaliação de segurança que contemple estes ensaios deve ser incluída nesta secção (Ministério da Agricultura, do Mar, 2013).

### Rotulagem

A rotulagem do produto cosmético deve apresentar as seguintes menções obrigatórias, escritas na língua do país onde irá ser introduzido (Comissão Europeia, 2009):

- o nome da firma, endereço completo do fabricante ou representante pela colocação no mercado, e, se se tratar de um produto importado, deve constar o país de origem;
- o conteúdo nominal indicado em peso ou volume, exceto para embalagens com conteúdo inferior a 5 g ou ml, amostras ou unidoses;
- data de durabilidade mínima, desde que seja inferior a 30 meses;
- precauções especiais de utilização;
- nº lote de fabrico;
- função do produto;
- lista de ingredientes, sendo que, os que se encontrarem em concentração superior a 1%, deverão apresentar-se por ordem decrescente de concentração na fórmula; os restantes ingredientes, com concentração inferior a 1%, não terão de respeitar esta regra. Os ingredientes são expressos segundo a *International Nomenclature Cosmetic Ingredients* (INCI);
- símbolo de reciclagem.

Em situações em que as dimensões do produto não permitam anexar a informação respetiva, esta deve estar presente na forma de folheto informativo junto com o produto. É de extrema importância que estas informações estejam escritas na língua do país e que sejam de fácil interpretação, de modo a garantir-se uma correta utilização do produto, promovendo a segurança e saúde do consumidor (Ministério da Saúde, 1998).

#### **1.4.2. Comparação com o mercado americano**

A entidade competente dos produtos cosméticos no Estados Unidos da América (EUA) é a *FD&C Act* pertencente à FDA. Neste contexto, a definição de cosmético pode ser traduzida de duas formas (Foley, 2009):

- produtos destinados a ser esfregados, derramados, borrifados, pulverizados, introduzidos ou aplicados de outra forma na superfície do corpo humano, para limpar, embelezar, promover atratividade ou alterar a aparência;

- ingredientes destinados ao uso como componentes de qualquer um dos produtos referidos anteriormente.

A introdução no mercado americano deve ser comunicada à FDA e na plataforma online do Programa de Registo Voluntário de Cosméticos (PRVC) pelos fabricantes, embaladores ou distribuidores de produtos cosméticos. Esta comunicação só é realizada para produtos que se destinem a serem comercializados no território dos EUA. O responsável deve preencher o formulário FD-2511 (anexo 1) e submeter na plataforma PRVC (FDA, 2020c) (Foley, 2009), processo semelhante à introdução europeia, onde o PIF é submetido no portal do CPNP e comunicado à entidade nacional competente, no caso de Portugal, o Infarmed. O formulário FD-2511 contempla dados relativos (FDA, 2020c):

- ao representante comercial (nome e morada);
- ao fabricante/produtor;
- à empresa de acondicionamento e rotulagem;
- à empresa de distribuição;
- ao produto (nome ou marca do produto, website onde o produto possa ser adquirido, imagens do produto final);
- aos ingredientes (listagem dos produtos por ordem descendente da concentração na fórmula).

As informações disponibilizadas auxiliam a FDA nas ações de regulamentação destes produtos, uma vez que tem disponível mais informação do mesmo. O PRVC não funciona como aprovação de introdução no mercado destes produtos, uma vez que não são sujeitos a aprovação pré-comercialização, assim como em Portugal (Personal Care Products Council, 2020) (FDA, 2020c).

A empresa que comunica a introdução neste portal deve de garantir que os seus produtos cumprem toda a legislação necessária, que a fórmula não integra substâncias proibidas e que respeita a concentração autorizada para substâncias de uso restrito (anexo 2). Em Portugal existe o documento normativo do Infarmed – anexo II relativo a substâncias proibidas em cosméticos (Personal Care Products Council, 2020). Para garantir a segurança dos produtos, as substâncias proibidas só poderão estar presentes em quantidades vestigiais, sempre que isso for tecnologicamente inevitável, apesar do recurso a processos de fabrico corretos e desde que o produto seja seguro. Quanto a substâncias classificadas como Carcinogénicas, Mutagénicas ou Tóxicas para a reprodução (CMR) são proibidas a sua utilização em produtos cosméticos (Comissão Europeia, 2009).

Adicionalmente, as empresas que comercializam nos EUA, devem também garantir que só usam substâncias corantes que se encontram certificadas para o uso em cosméticos. Em Portugal, existe, adicionalmente, o controlo para substâncias conservantes e foto protetoras, que devem ser as listadas nos documentos normativos do Infarmed – anexos V e VI respetivamente.

Nos EUA, as substâncias foto protetoras quando incluídas em formulações, passam a ser consideradas medicamentos de venda livre (*Over-the-counter*), em vez de produtos cosméticos, pelo que são regulados por outras normativas (Personal Care Products Council, 2020).

A regulamentação dos EUA não especifica os testes de segurança pelos quais o produto deve passar antes de ser introduzido no mercado, mas é da responsabilidade da empresa de cosméticos comprovar a segurança do produto e ingredientes antes da comercialização (FDA, 2020c).

Em suma, quando comparamos os procedimentos da União Europeia e dos Estados Unidos da América, o que se observa é que a nível de introdução no mercado as etapas são semelhantes em ambos os casos. A notificação de um produto cosmético à entidade competente não é obrigatória para este ser introduzido no mercado nacional. Em ambos os casos é necessário existir documentação de suporte ao produto cosmético para que a entidade competente possa avaliar e tomar medidas corretivas, caso necessário. Contudo observa-se que as normas europeias, estabelecem mais critérios no que toca às substâncias que são introduzidas nas fórmulas cosméticas. A UE controla a utilização de corantes, conservantes e substâncias foto protetoras nas fórmulas cosméticas, enquanto a regulamentação americana dá ênfase aos corantes. Quanto às substâncias proibidas em fórmulas cosméticas, o Regulamento da CE n.º 1223/2009, utilizado no espaço europeu, lista 1328 substâncias como proibidas em produtos cosméticos. Quando analisamos o documento normativo americano 21 CFR Parte 700 Subcapítulo B, este lista 11 substâncias proibidas em produtos cosméticos (Comissão Europeia, 2009)(FDA, 2020c), o que é manifestamente muito menos do que a legislação europeia prevê.

### **1.5. Importância e motivação**

Os produtos cosméticos estão atualmente posicionados no mercado como produtos de cuidado pessoal, e que se encontram disponíveis em farmácias, parafarmácias, supermercados, perfumarias, e em vários canais de distribuição online, ganhando cada vez mais popularidade nos dias de hoje. A escolha do produto cosmético pode ser feita de modo autónomo ou auxiliado por profissionais na área de cosmética e/ou saúde garantindo que o produto irá ao encontro das necessidades pretendidas.

É importante referir que os produtos cosméticos englobam produtos de beleza (como tintas para cabelo, maquilhagem e perfumes) e produtos de higiene corporal, que são de livre acesso a todos os consumidores. São produtos que têm como objetivo limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado e ou de corrigir odores corporais. Contudo em que medida é que estes produtos, que exercem ações no organismo humano, não necessitam de algum controlo no ato da aquisição? Como é garantido que estes produtos são disponibilizados nas condições perfeitas de utilização e que não prejudicam o bem-estar do consumidor?

Seguindo esta perspetiva, será importante entender não só os procedimentos e regulamentação pelo que estes produtos passam até a sua introdução no mercado abordados anteriormente, mas como

também a supervisão que existe no pós-comercialização e métodos analíticos que nos permitam realizar a testagem em produtos cosméticos.

## **1.6. Objetivos**

Com este trabalho pretende-se abordar a segurança na utilização dos produtos cosméticos, nomeadamente, os procedimentos de notificação de reações adversas a estes produtos, assim como os métodos analíticos de controlo e as medidas de vigilância realizadas após a comercialização. Assim, os objetivos específicos deste trabalho são:

- Descrever a regulamentação, procedimentos e medidas de segurança aplicadas na União Europeia;
- Comparar regulamentação, procedimentos e medidas de segurança europeias com as dos EUA;
- Descrever a realidade em Portugal quanto à notificação de produtos cosméticos;
- Recolher informação sobre os ingredientes mais sensibilizantes usados em produtos cosméticos;
- Descrever métodos de identificação e quantificação dos compostos mais sensibilizantes;
- Rever resultados de ensaios analíticos para esses compostos realizados em produtos cosméticos.



---

## CAPÍTULO II – MÉTODOS



## 2. Métodos

A presente tese de mestrado apresentar-se-á em duas partes: a parte A, no formato de estudo descritivo, que abordará as notificações de reações adversas a produtos cosméticos em Portugal, e a parte B, no formato de revisão clássica de literatura, que abordará o tema de métodos analíticos para a identificação e quantificação de substâncias sensibilizantes em produtos cosméticos.

Como fontes de pesquisa, para ambas as partes do trabalho, foram utilizados artigos científicos disponíveis em bases de dados como a *Pubmed*, *Science Direct* e *Scielo*; foram consultadas as Farmacopeias Portuguesa, Internacional, Japonesa e Brasileira; teses em repositórios *online*, ainda, sites de entidades reguladoras europeias e americanas, como o Infarmed, a FDA, o ICCR (*International Cooperation on Cosmetics Regulation*), e o Concílio de Regulação de Produtos Cosméticos. As fontes selecionadas encontram-se redigidas em língua portuguesa ou inglesa e com data de publicação até 10 anos.

Adicionalmente, para o estudo descritivo (parte A), foram solicitados, ao Infarmed, dados sobre a notificação de reação adversas em Portugal. Devido ao carácter pessoal da informação, apenas nos foram fornecidos dados quantitativos sobre o número de notificações de reações adversas realizadas entre o período de 2017 e 2019. As restantes informações, como sinais e sintomas da reação adversa, tipo de produto cosmético, composição do produto cosmético, frequência de utilização, entre outras questões, não foram fornecidas, não sendo acessíveis ao público mesmo que em contexto académico.



---

## CAPÍTULO III – RESULTADOS E DISCUSSÃO



### **3. Parte A – Cosmetovigilância**

O Infarmed é a entidade responsável pela supervisão do mercado dos produtos cosméticos, certificando-se da sua conformidade com os requisitos legais. Verifica a rotulagem e o ficheiro de informações sobre o produto; recolhe amostras para avaliação da qualidade dos produtos; inspeciona fabricantes, distribuidores, importadores e monitoriza a notificação de efeitos indesejáveis em Portugal. Em caso de inconformidades, são aplicadas medidas corretivas que podem levar à suspensão ou retirada do produto do mercado nacional (Comissão Europeia, 2009).

Os fabricantes ou responsáveis de colocação do produto no mercado devem disponibilizar toda a informação necessária ao Infarmed, que permita à entidade competente desencadear procedimentos necessários à proteção da saúde humana. Devem também reportar ao Centro de Informação Antivenenos toda a informação relativa às substâncias contidas nos produtos cosméticos que serão apenas utilizadas para fins de tratamento médico (Comissão Europeia, 2009).

#### **3.1. Reações adversas**

A presença de substâncias estranhas ao nosso organismo desencadeia uma resposta de proteção do mesmo contra a substância invasora, o que, na maior parte das vezes, é uma resposta silenciosa, a qual não damos conta que acontece. Porém, em certas situações, o nosso organismo apresenta esta resposta de uma forma exacerbada, causando uma reação inflamatória e dano tecidual. Este processo tem o nome de reação de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade dividem-se em quatro tipos (I, II, III e IV). Para o presente tema, interessa-nos abordar a reação do tipo I – Reação alérgica imediata, e a reação do tipo IV – Reação tardia mediada por células imunes de memória. A reação de hipersensibilidade do tipo I é desencadeada por um agente exógeno ao nosso organismo (antigene) que promove a ativação de anticorpos do tipo IgE. A ativação promove a libertação de histamina em grandes quantidades que, por sua vez, desencadeiam uma reação anafilática ou de hipersensibilidade imediata, como por exemplo asma alérgica, anafilaxia, rinite alérgica e urticária. A reação de hipersensibilidade do tipo IV é caracterizada por ser uma reação tardia. O primeiro contato do antigene com o nosso organismo ativa células (linfócitos T) que criam memória deste contato. Num segundo contato, com a memória criada anteriormente, os linfócitos T vão promover a libertação de citocinas inflamatórias que vão produzir a resposta passado 48h/72h. Neste tipo de reação de hipersensibilidade é comum desenvolver-se a dermatite de contato (De Bezerril Andrade, 2014).

As reações adversas a produtos cosméticos traduzem-se no efeito indesejável e/ou numa resposta prejudicial e não intencional, que surge após a utilização normal destes produtos. Estas reações podem acontecer pela aplicação direta do produto sobre a pele, pela inalação de vapores e/ou pela

transferência do produto das mãos para áreas mais sensíveis (como por exemplo o contorno ocular) (Goossens, 2011). Um estudo realizado nos EUA, com 30 000 consumidores de produtos cosméticos, identificou cerca de 700 reações adversas a estes produtos, num período de 1 ano. Quanto aos agentes que desencadeiam esta resposta, as fragâncias e os conservantes adquirem o primeiro lugar nesta matéria. De entre as várias reações adversas, a reação alérgica (tipo I) e a dermatite de contacto (tipo IV) são as reações de hipersensibilidade a produtos cosméticos mais encontradas (Nigam, 2009).

### **3.2. Complicações na saúde associadas ao uso de produtos de higiene e cuidado pessoal**

As principais complicações de saúde que estão relacionadas com o uso de produtos cosméticos são (Nigam, 2009) (Lucca, Joseph, Hussain Al Kubaish, Mohammad Al-Maskeen, & Ali Alokaili, 2020) (Pereira & Pereira, 2018):

- Reações alérgicas e dermatite de contato – A sensibilização do indivíduo para desenvolver estas reações de hipersensibilidade depende de vários fatores como: a composição do produto, a concentração dos componentes alergénicos potenciais, a quantidade de produto aplicado, aplicação no local, integridade da barreira cutânea, frequência e duração da aplicação. O MCI/MI (Metilcloroisotiazolinono-metilisotiazolinona) apresenta-se como um dos compostos mais irritantes promotor dos eczemas e dermatites.
- Dermatite foto alérgica – A utilização de produtos que contenham na sua formulação substâncias que absorvam a radiação ultravioleta leva à fotossensibilidade e a manifestações clínicas deste o eritema, edema e, até, vesiculação. Os ésteres do ácido para-aminobenzóico são um exemplo.
- Ardência facial – Várias pessoas têm a sensação de queimadura no rosto, cerca de 10/15 minutos após a aplicação de um creme facial, por exemplo. O benzeno, fenol, ácido salicílico, resorcinol e ácido fosfórico são as principais causas de ardência no rosto.
- Eritema – A vermelhidão da pele causada por produtos cosméticos, principalmente sabonetes, está associada ao desequilíbrio no pH cutâneo. Quando o pH de produtos cosmético é básico (pH 9-10), pode gerar vermelhidão na pele, que normalmente tem um pH de 5,2-5,4. Idealmente, estes produtos devem ter pH neutro ou levemente acidificado.

### 3.3. Estatísticas de reações adversas a produtos de higiene e cuidado pessoal

Produtos cosméticos fazem parte do nosso dia a dia, e são usados em maior número por mulheres, que aplicam em média 12 produtos por dia, que contêm em média 168 componentes diferentes, *versus* os homens, que aplicam em média 6 produtos por dia, o que se traduz em 85 componentes diferentes (Alani, Davis, & Yiannias, 2013). Os produtos de higiene e hidratantes são os principais causadores de reações adversas, seguidos pela maquiagem, produtos de cabelo e produtos para as unhas (Hafner, Rodrigues, & Lazzarini, 2020). Apesar dos produtos hidratantes conterem em menor quantidade substâncias sensibilizantes, são frequentemente utilizados e são produtos não enxaguados, quando comparados com produtos para o cabelo, como as tintas, ou os vernizes para as unhas, o que pode explicar o facto de serem o número um no aparecimento de reações adversas (Hafner et al., 2020).

Um estudo realizado no Brasil, com 232 doentes com dermatite de contato diagnosticada, teve como objetivo recolher dados sobre esta reação adversa provocada pelo uso de cosméticos. Neste estudo, observou-se que as áreas mais comuns da dermatite de contato foram: o rosto (25,8%) e a região cervical (15,3%), estando relacionado com as áreas onde a aplicação de produtos cosméticos é mais frequente e onde são aplicados mais tipos de produtos cosméticos. A dermatite de contato pode ser causada por ingredientes ativos, estabilizadores, veículos, conservantes e fragâncias. Assim, cada doente foi sujeito a testes cutâneos de substâncias sensibilizantes presentes em fórmulas de cosméticos, e os resultados encontram-se descritos na tabela 2 (Hafner et al., 2020).

Tabela 2 – Testes cutâneos de substâncias sensibilizantes em produtos cosméticos. (Hafner et al., 2020)

Substância	Função na fórmula	% de testes positivos
Resina de tosilamida/formaldeído (RTS/F)	Ingrediente ativo	29,7
Parafenilenodiamina	Corante	26,3
Metilcloroisotiazolinono / Metilisotiazolinona (MCI/MI)	Conservante	20,7
Bálsamo do Peru – mistura de fragâncias	Fragância	16,4
Formaldeído	Conservante	8,2
Parabenos	Conservante	3,4
Lanolina	Veículo	2,8
Trietanolamina	Emulsificante	2,1

Em 66,4% dos inquiridos, foi ainda possível identificar o tipo de produto cosmético causador da reação adversa: em 32,3% dos doentes foi o uso de verniz para as unhas, 17,3% o uso de tintas para o

cabelo, 7,3% o uso de perfumes e 6,0% o uso de champô e produtos capilares. É de referir que estes valores são afetados pelos hábitos de higiene e as tradições culturais e religiosas. O estudo foi realizado no Brasil, onde pintar as unhas é um hábito comum entre as mulheres. Em comparação, na Índia, o principal produto cosmético causador de dermatite de contato é o creme de rosto, seguido de tinta de cabelo e sabão (Hafner et al., 2020) (Kumar & Paulose, 2014).

Em Portugal, no período de 2017 a 2019 foram contabilizadas 46 notificações de efeitos indesejáveis (EI) sendo: 18 em 2017, 14 em 2018 e 14 em 2019. Também foram contabilizados 9 efeitos indesejáveis graves (EIG) ocorridos em Portugal, sendo: 1 (do total de 18) em 2017, 7 (do total de 14) em 2018 e 1 (do total de 14) em 2019. Estes dados foram fornecidos pelo Infarmed. Foram igualmente solicitadas informações sobre a reação adversa (local do corpo, sintomas, sinais) e produto notificado (forma farmacêutica, frequência de aplicação, entre outros aspetos), contudo estas informação não tem autorização para serem partilhadas mesmo que em contexto académico.

Um artigo publicado com dados recolhidos do Sistema de Comunicação e Informação para Vigilância do Mercado revela 680 casos EI notificados em 23 estados-membros da UE entre o período de julho de 2013 até maio de 2016. Neste artigo, os produtos cosméticos de cuidado de pele e de coloração capilar encontram-se na origem da maioria dos EI graves registados. Na maioria dos casos, o consumidor notificou o episódio à pessoa responsável. Os EIG notificados resultaram em incapacidade funcional (68,00%), tais como incapacidade para o trabalho, e redução da qualidade de vida (hospitalização (26,00%) e risco vital imediato (3,50%)). Em dois terços dos casos, o nível de causalidade entre o EIG e o produto cosmético suspeito foi avaliado como "provável"; em 45,00 % desses casos apenas foi afetado o local previsto para aplicação, em 44,00 % dos casos outras áreas do corpo foram também afetadas, além do local de aplicação, e em 9,00 % dos casos foram afetadas apenas áreas do corpo diferentes do local de aplicação. Os EIG ocorrem principalmente na pele (65,70%), zona capilar (10,10%) e olhos (8,90%). Quando analisamos as partes do corpo onde a pele é afetada, o rosto (64,00%), braços e mãos (12,30%) seguidos pela zona do tronco (5,20%) são as mais comuns. Em 4,00% dos casos foi ainda afetado o trato respiratório. Em relação à notificação de EIG por categoria de produto, os produtos para o cuidado de pele (34,00%) ocupam o primeiro lugar seguidos de produtos de coloração capilar (28,00%), outros produtos para a pele e cabelo (8,00%) e vernizes de unhas (6,00%). Apenas em 8,00 % dos casos de EIG foram identificadas as substâncias ou grupos de substâncias, tais como, nos produtos para coloração capilar. A p-fenilenodiamina (PPD), a metilisotiazolinona (MI) e as fragrâncias foram identificadas em múltiplos casos, o que evidencia uma boa correlação destes dados com os dos estudos epidemiológicos já existentes (Butschke, Droß, Dünnebier, Laube, & Weiler, 2016).

### **3.4. Processo de notificação de reações adversas a produtos de higiene e cuidado pessoal em Portugal**

Na UE, perante a presença de uma reação adversa, esta deve ser comunicada ao Infarmed, quer pelo fabricante ou responsável de colocação no mercado, que por um profissional de saúde e/ou o consumidor (Comissão Europeia, 2009) . Como foi referido anteriormente, a dermatite alérgica e a dermatite de contato são os EI mais comuns à utilização de produtos de higiene e cuidado pessoal, embora possam também surgir EIG. Considera-se EIG aquele que promove incapacidade funcional temporária ou permanente, invalidez, hospitalização, anomalias congénitas, risco de vida imediato ou morte. O artigo 23º do regulamento (CE) nº 1223/2009 tornou obrigatório a notificação de efeitos indesejáveis graves pela pessoa responsável ou pelo distribuidor à autoridade competente, o Infarmed (Infarmed, 2020a).

#### **3.4.1. Comunicação pelo fabricante/ pessoa responsável / distribuidor**

A pessoa responsável deve notificar o efeito indesejável grave através do preenchimento do formulário A (anexo 3) e submetê-lo ao Infarmed via email (Infarmed, 2020b).

#### **3.4.2. Comunicação por profissionais de saúde**

Os profissionais de saúde podem reportar quer sejam os EI, quer sejam os EIG, acedendo ao Reporte. O Reporte é uma plataforma *online*, disponível no site do Infarmed, que permite notificar dispositivos médicos e cosméticos. O profissional de saúde que notifica tem que ceder alguns dados pessoais para que futuramente possa existir contato do Infarmed com o profissional, caso sejam necessárias mais informações. Na plataforma serão pedidos dados como:

- informação do notificador (profissional de saúde);
- dados do utilizador final (utente);
- informação do produto suspeito (nome, empresa, categoria do produto e número do lote);
- utilização do produto (data da primeira utilização, frequência de uso, local de aplicação, outros produtos suspeitos usados concomitantemente);
- descrição do efeito indesejável (data de início, tempo desde o início da utilização e aparecimento dos sintomas, sinais/sintomas notificados, e diagnóstico notificado, caso exista) (Infarmed, 2020b).

### **3.4.3. Comunicação por consumidores**

Os consumidores e profissionais de beleza), perante a presença de EI, devem preencher um formulário (anexo 4) e remeter via email ao Infarmed (Infarmed, 2020b).

### **3.4.4. Sistema RAPEX**

O RAPEX (*Rapid Alert System for all dangerous consumer Products*), é uma base de dados da Comissão Europeia que possibilita a troca rápida de informação entre os vários países da UE relativamente a produtos não alimentares perigosos que colocam em risco a saúde dos consumidores. Neste portal são comunicados produtos (ex: brinquedos, cosméticos, automóveis, artigos de bebé, têxtil) que não estejam conformes quanto à lista de ingredientes, concentrações, entre outros aspetos (Comissão Europeia, 2017) (Gomes, 2018).

O Infarmed monitoriza as notificações de alerta cedidas pelo RAPEX e adota medidas no mercado nacional. Neste portal é possível encontrar produtos comercializados de cada país assim como produtos importados. Este aspeto é importante, uma vez que cada vez mais a compra de produtos se faz *online*, em plataformas estrangeiras com multimarcas, onde o controlo da segurança destes produtos pode não estar garantido (Infarmed, 2020c).

Em 2017, o RAPEX enviou 2201 alertas para o espaço europeu com informação de produtos perigosos. Na UE, 29,00% das notificações são de brinquedos, 20,00% de automóveis e 12,00% de produtos têxtil. Em Portugal, 70,00% das notificações feitas são de automóveis inconformes, 15,00% de brinquedos e 10,00% de cosméticos. Os riscos associados são 60,00% de danos no indivíduo, 23,00% de risco químico e 5,00% de risco de asfixia (Comissão Europeia, 2017).

## **3.5. Processo de notificação de reações adversas a produtos de higiene e cuidado pessoal nos Estados Unidos da América**

Nos EUA, a notificação de efeitos indesejáveis de produtos cosméticos pode ser realizada por fabricantes, profissionais de saúde, profissionais de beleza e pelo consumidor final. Independentemente da entidade que notifica, a notificação pode ser feita via contato telefónico diretamente à FDA, pelo preenchimento de um formulário *online* ou pelo preenchimento de um formulário em papel (anexo 5) que deverá depois ser remetido à FDA (FDA, 2020b).

A FDA tem em vigor um programa de vigilância dos produtos ao seu encargo "*FDA's MedWatch Safety Information and Adverse Event Reporting Program*". Este programa recebe todas as notificações dos produtos regulamentados pela FDA e depois direciona notificações relacionadas com produtos

alimentares, suplementos alimentares e cosméticos para outra base de dados a CAERS (*Center for Food Safety and Applied Nutrition Adverse Event Reporting System*). Esta base de dados, assim como o RAPEX em Portugal, fornece informação sobre o produto e efeito indesejável associado. Contudo a informação cedida não é sinónimo que haja alguma ligação válida entre a notificação e o produto cosmético notificado, uma vez que a informação não é confirmada (FDA, 2020a).

A ação da FDA sobre os produtos cosméticos é limitada, uma vez que esta não tem um papel invasivo e ativo como tem com medicamentos, produtos e suplementos alimentares, e dispositivos médicos. Enquanto nestes setores, a regulamentação, no que toca à qualidade e segurança, é muito restritiva, e a FDA pode atuar assim que necessário, no setor dos cosméticos não é bem assim. A FDA não requer autorização obrigatória para que os cosméticos possam ser introduzidos no mercado. Assim, desde início, torna-se difícil analisar a segurança dos produtos, mesmo antes da sua introdução no mercado. A nível de legislação, a FDA não obriga, por exemplo, que os fabricantes sigam as normas de boas práticas de fabrico, como o fazem com os medicamentos. A FDA monitoriza as notificações que vão sendo recebidas no CAERS. Apesar de existir reações adversas notificadas, o FDA não tem poder para ordenar uma retirada de um produto cosmético do mercado, ao contrário do que faz com os medicamentos. Inicialmente, faz uma análise à literatura existente e posteriormente pode fazer uma inspeção ao local de produção e averiguar se existe incumprimento na lei. As medidas corretivas serão enviar cartas de advertência às empresas das violações à lei observadas e realizar comunicados aos consumidores de produtos poucos seguros. Nesta fase, o ideal será a colaboração das empresas com a FDA, para melhorarem o produto e este deixar se estar sinalizado como pouco seguro (FDA, 2020a).

Em 2015 e 2016 foram reportados, respetivamente, 2085 e 3576 efeitos adversos em produtos cosméticos. É de salientar que estes reportes acontecem porque o efeito indesejável ocorrido desenvolveu um problema de saúde significativo para a pessoa ou porque a pessoa gastou bastante dinheiro no produto. Nesta perspetiva os efeitos adversos notificados são apenas a ponta do *iceberg* do que pode estar realmente a acontecer (FDA, 2020a).

### **3.6. O caso particular da Metilisotiazolinona**

Idealmente, pretende-se que um conservante seja incolor, inodoro, solúvel em água, não tóxico, não alergénico, seja eficaz num intervalo amplo de pH, e que seja capaz de inibir o crescimento de um largo espectro de bactérias e fungos comuns em ambientes com água como são os de alguns produtos cosméticos. Aumentar o uso de conservantes em produtos cosméticos faz com que eles durem mais e que não promovam infeções por estirpes bacterianas ou fúngicas neles desenvolvidos, mas por outro lado, as reações de sensibilização como as dermatites cutâneas tornam-se mais evidentes (Lundov, Moesby, Zachariae, & Johansen, 2009).

Um dos principais conservantes utilizado em diversos produtos cosméticos, é a metilisotiazolinona (MI). Trata-se de um composto orgânico heterocíclico (Figura 1) que é encontrado em produtos de bebé, produtos de banho, maquilhagem, perfumes, produtos para o cabelo, para as unhas, produtos para barbear e produtos de cuidado diário de rosto (Burnett et al., 2010).

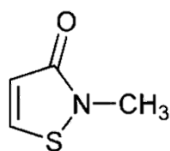


Figura 1 - Estrutura química da metilisotiazolinona

Quanto à toxicidade cutânea aguda, esta molécula foi testada em ratos. Os ratos foram divididos em grupos sujeitos a ação tópica de uma solução de MI com diferentes concentrações e avaliados até 14 dias após a inoculação da solução sob a pele sadia. Em todos os grupos foram observados sinais de toxicidade a contar desde o primeiro dia da inoculação como: edema, eritema e prurido. Contudo, quando os estudos eram realizados *in-vitro*, não há resultados de sensibilização tópica, desde que os valores de concentração não ultrapassassem os valores preconizados como seguros pelo FDA, que é de 0,01% massa por massa (m/m) (Burnett et al., 2010). Por esse motivo, atualmente, a utilização de MI em produtos cosméticos está autorizada nos EUA, com concentração máxima de 0,01% (m/m) em produtos cosméticos com e sem necessidade de enxaguamento. Nos EUA, de acordo com a informação disponível no PRVC, foram registados 1125 produtos cosméticos que contêm na sua composição a MI com concentrações entre 0,000004% a 0,01%, como conservante de produtos cosméticos (Burnett et al., 2019).

Em Portugal, a MI estava inicialmente autorizada como conservante em produtos cosméticos, numa concentração máxima de 0,01 % (m/m) (correspondente a 100 partes por milhão (ppm)), conforme a entrada 57 do anexo V do Regulamento (CE) n.º 1223/2009. Em fevereiro de 2017, com o aumento da incidência de alergias provocadas pela MI, esta substância passou a ser proibida em produtos não enxaguados, sendo autorizada como conservante em produtos enxaguados na mesma concentração. Mais tarde, em abril de 2018, as notificações continuaram a aumentar e atualmente continua a ser usada como conservante em produtos enxaguados mas com uma concentração de 0,0015% (m/m) (correspondente a 15ppm) (Gomes, 2018). Atualmente é conhecido o forte poder sensibilizante cutâneo deste conservante, assim como a sua ação a nível da irritação ocular (Office of Chemical Safety and Pollution Prevention, 2020).

Este caso em específico mostra-nos que o impacto da notificação de efeitos adversos em produtos cosméticos pode levar à alteração dos parâmetros de regulamentação dos produtos cosméticos, levando a fórmulas mais seguras para a utilização pelo consumidor.

#### **4. Parte B – Métodos de análise**

Para que os produtos cosméticos sejam disponibilizados ao consumidor devem ser respeitados parâmetros de qualidade. Os produtos cosméticos devem ser considerados seguros e não provocar nenhum dano no consumidor. Contudo, como já foi referido no capítulo 1, não há diretrizes que especifiquem os testes que devem ser feitos, bem como não é necessária uma autorização de introdução do produto no mercado. Apesar de existir uma entidade reguladora, estes produtos são introduzidos no mercado facilmente. Assim, deve existir a responsabilidade por parte da entidade responsável em garantir que o produto é seguro, que foi produzido segundo as boas práticas de fabrico, respeitando a lista de substâncias autorizadas em formulações de produtos cosméticos e que o produto corresponde ao rótulo emitido na embalagem (Comissão Europeia, 2009; Gomes, 2018)

O poder de sensibilização, genotoxicidade e outros efeitos tóxicos estão relacionados com a exposição direta ao produto (área de aplicação, quantidade e frequência de aplicação) assim como com a exposição indireta (a quantidade de substância que é absorvida na superfície de contato onde é colocada por exemplo nas mucosas ou na pele) (ICCR, 2010) (Comissão Europeia, 2009). Assim, com o aumento de reações adversas e da sensibilidade dos consumidores a certos compostos, surgiu a necessidade de testarmos não só o produto final, mas também as substâncias individuais.

Inicialmente, esta avaliação da segurança dos produtos cosméticos era feita através da experimentação animal. A partir da data de 11 de Março de 2013 foram proibidos os ensaios em animais, assim como a comercialização de produtos cosméticos que tenham sido ensaiados em animais. A partir desta data observou-se progressos em matéria de desenvolvimento de métodos alternativos à experimentação animal (Comissão Europeia, 2016).

##### **4.1. Avaliação da segurança do produto final**

Desde a proibição da experimentação animal, métodos de análise foram sendo certificados para a avaliação dos seguintes aspetos: corrosão cutânea, fototoxicidade, sensibilização cutânea, absorção cutânea, carcinogenicidade, genotoxicidade e desregulação endócrina. Os métodos serão realizados em laboratórios certificados pelo Infarmed ou em laboratórios acreditados e a informação é registada no PIF na secção do relatório de segurança do produto cosmético, para que posteriormente esta informação possa ser avaliada por um perito que dará o seu parecer sobre a segurança do produto final (Comissão Europeia, 2009).

No anexo 6, encontram-se os métodos alternativos à experimentação animal certificados até ao momento.

## **4.2. Métodos analíticos para identificação e quantificação de substâncias individuais**

Quando passamos para a análise enquanto substância individual, surge a necessidade de se criarem métodos analíticos que identifiquem e quantifiquem a substância sujeita ao teste, de modo a confirmar ou refutar a veracidade do rótulo do produto cosmético ensaiado. O objetivo, com os métodos de análise, será avaliar a existência de substâncias omitidas nos rótulos e avaliar se a dosagem das substâncias são as parametrizadas para produtos cosméticos.

Os métodos utilizados nesta análise devem seguir as normas portuguesas, normas do Comité Europeu de Normalização, normas ISO (*International Standard Organization*), ou farmacopeias adotadas (Gomes, 2018)

Os testes a realizar vão depender da substância que queremos identificar e dosear no produto, pelo que irão ser detalhados, de seguida, os métodos de análise usados nas principais substâncias referenciadas como sensibilizantes em produtos cosméticos. Das diferentes classes de substâncias mais notificadas, foram escolhidas as seguintes substâncias (Goossens, 2016) (FDA, 2021):

- Conservantes – metilisotiazolinona (MI);
- Corantes – p-fenilenedodiamina (PPD);
- Fragâncias – eugenol;
- Metais – níquel.

Esta escolha baseou-se num estudo realizado em Leuven, na Bélgica, onde se analisaram registos médicos, respeitantes a um período de 25 anos, sobre várias ocorrências de reações adversas a produtos cosméticos. Os autores, registaram os resultados dos testes de alergénios efetuados nos últimos seis anos desses registos (2010 a 2015) a estes doentes durante o episódio de reação alérgica. De entre os 3105 testes efetuados, aos 603 doentes em estudo, as fragâncias, conservantes e corantes foram as substâncias mais promotoras de testes positivos: 158 testes positivos tinham como causa a presença de fragâncias (26,33%), 108 testes positivos ao conservante MI (18,20%) e 128 testes ao corante p-fenilenedodiamina (21,40%) (FDA, 2020b) (Goossens, 2016). Quanto aos restantes compostos, a escolha foi feita tendo por base a publicação efetuado pelo FDA, onde refere os principais compostos alergénios encontrados em produtos cosméticos (FDA, 2021).

### **4.2.1. Metilisotiazolinona**

A metilisotiazolinona (MI) é um conservante da família das isotiazolinonas, responsável pelo efeito oxidante em proteínas, resultando na inibição do metabolismo enzimático e na disfunção estrutural das proteínas, o que impede a proliferação celular de microrganismos em produtos cosméticos. Este conservante tem sido alvo de várias avaliações quanto à sua presença em produtos cosméticos, como foi

referido no capítulo III – secção 3 – Parte A. Inicialmente, era utilizado em toalhetas de limpeza, produtos para o cabelo, desodorizantes e protetores solares. Posteriormente, devido ao potencial de indução de alergias de contacto, este passou a ser autorizado apenas em produtos enxaguados com uma concentração máxima de 0,0015% (15ppm) (Gomes, 2018)(Infarmed, 2013).

A utilização de uma concentração baixa deste conservante criou a necessidade de se avaliar a qualidade microbiológica do produto cosmético, quantificando microrganismos presentes no produto, de modo a verificar o cumprimento do limite qualitativo e quantitativo estabelecido para os produtos cosméticos. Apesar de serem produtos cosméticos e não estéreis, não devem ter uma carga microbiológica excessiva que possa afetar a qualidade do produto e/ou a segurança do consumidor. Quanto aos limites qualitativos, os produtos cosméticos devem estar livres de contaminação por *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*. Estes três últimos são de extrema importância, uma vez que são causadores de infeções oculares e da pele (Scientific Committee on Consumer Safety, 2015) (Infarmed, 2013).

O primeiro estudo encontrado na literatura acerca da deteção de MI em produtos cosméticos, utiliza Cromatografia líquida de elevada eficiência com detetor duplo de espetrometria de massa (HPLC – MS/MS). Estes detetores, quando comparados com os detetores UV, fornecem-nos resultados com maior sensibilidade. Neste ensaio, Alvarez – Rivera *et al.* (2012) prepararam a amostra através de dispersão da matriz em fase sólida. Utilizaram como solvente o metanol e a fase dispersante o silicato de magnésio hidratado (Alvarez–Rivera *et al.*, 2012). Os principais resultados deste e dos próximos estudos descritos, encontram-se resumidos na tabela 3.

O primeiro estudo realizado em Portugal, pelo Infarmed, incluiu 98 produtos de banho, para criança, com enxaguamento, que continham na sua composição MI. Os produtos selecionados contemplaram várias formas de apresentação, sendo o gel de banho e o champô os mais testados. Foram avaliados os seguintes parâmetros (Infarmed, 2013):

- químicos (identificação e doseamento MI em solução aquosa de metanol por cromatografia líquida de alta eficiência com deteção por ultravioleta–visível (HPLC–UV));
- microbiológicos (contagem e deteção de bactérias aeróbicas mesófilas, leveduras e bolores e ensaios para microrganismos específicos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans*).

Todos os produtos testados neste estudo estavam conforme quanto ao teor de MI presente nas suas formulações, contendo metilisotiazolinona até uma concentração máxima de 15 ppm (0,0015%). Neste caso específico, é extremamente importante o cumprimento dos limites legais impostos uma vez se tratar de produtos a serem utilizados em crianças (Infarmed, 2013).

Wittenberg *et al.* (2015) recorreram à cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC) para dosear a MI em champô e gel de banho. Neste ensaio, por se tratar de UPLC, as partículas da coluna são menores

do que 2  $\mu\text{m}$ . A amostra foi previamente tratada por extração líquido- líquido, usando um grama de amostra dispersa em miristato de isopropilo e centrifugando com metanol (Wittenberg et al., 2015).

A cromatografia gasosa (CG) foi uma das técnicas escolhidas por Schettgen *et. al* (2017) para detectar a MI. O ensaio teve por base a detecção de um metabolito da MI, o ácido metilmalónico, presente na urina de voluntários sujeitos à exposição da MI presente em produtos cosméticos e produtos de limpeza da casa. Foi-lhes pedido duas colheitas de urina: a primeira efetuada após um período de 48 horas sem serem expostos a MI, e a segunda após mais 48 horas sujeitos a MI através de produtos cosméticos e de limpeza da casa selecionados com MI na sua formulação. A MI, assim que absorvida pelo organismo, é rapidamente metabolizada e os metabolitos podem ser encontrados na urina. Neste ensaio, após liofilização da urina, o liofilizado é dissolvido numa solução anidra, filtrado e injetado na coluna (Schettgen, Bertram, & Kraus, 2017).

Por último, Hoa *et al.* (2019) quantificaram a MI em champôs recorrendo também à técnica de HPLC-UV em solução aquosa de metanol, com tratamento prévio da amostra por extração líquido-líquido (Hoa, Hung, Trang, Thu, & Le, 2019). A extração seguiu a técnica anteriormente utilizada por Wittenberg *et. al*(2015). Esta técnica de tratamento prévio teve como objetivo ultrapassar a dificuldade da matriz ser complexa, por conter extratos de plantas naturais, e se pretender-se uma completa separação destes componentes da MI. Assim, o *clean-up* da amostra foi alcançado com a utilização do metanol, que conseguiu separar a MI da matriz do champô. O produto sobrenadante foi, depois, filtrado e analisado por HPLC, com coluna de fenol e detetor UV. O método foi validado com resultados quantitativos precisos, uma vez que se verificou proximidade dos valores obtidos para 6 medições de uma amostra com 0.169  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de MI (Hoa et al., 2019).

Em seguida, na tabela 3, encontra-se um resumo de vários aspetos dos ensaios analíticos para identificação e quantificação da MI, nos estudos anteriormente abordado

Tabela 3 – Métodos analíticos da Metilisotiazolinona (MI) em produtos cosméticos (PCs).

Estudo	PC	Método de preparação das amostras	Método de análise da MI	LD e/ou LQ (% m/m)	Recuperação da análise da MI (%)	Concentração de MI (% m/m)
(Alvarez-Rivera et al., 2012)	PCs de enxaguamento (champô, gel de banho e máscara para cabelo)	Dispersão da matriz em fase sólida (solvente: metanol fase dispersante: silicato de magnésio hidratado)	<u>HPLC – MS/MS</u> Fase móvel (Água:Metanol; 70:30) Fase estacionária (MSPD) Tempo de retenção (19 min)	LQ=0,000006	56	0,000095–0,0067
(Infarmed, 2013)	PCs de banho para crianças (enxaguados)	--	<u>HPLC – UV</u>	--	--	Até 0,0015
(Wittenberg et al., 2015)	Champô e gel de banho	Extração líquido-líquido (metanol e mistura de metanol/água)	<u>UPLC-MS</u> Fase móvel (Água+Ácido fórmico:Água +Metanol; 10:90) Fase estacionária (HSS T3) Tempo de retenção (8 min)	LQ = 0,00001	99-111	0,00003 – 0,0008
(Schettgen et al., 2017)	Urina	Liofilização e dissolução em solução anidra	<u>CG-MS</u> Fase móvel (Tolueno + hexano) Fase estacionária (Agilent 7890A) Tempo de retenção (23,32 min))	LQ = 0,0005	89-114 (relativo ao metabolito)	--

<b>(Hoa et al., 2019)</b>	Champôis com extratos naturais	Extração líquido-líquido (metanol e mistura de metanol/água)	<p style="text-align: center;"><u>HPLC - UV</u></p> <p style="text-align: center;">Fase móvel (Água:Metanol; 10:90) Fase estacionária (Apollo Phenyl) Deteção (274 nm) Tempo de retenção (51 min)</p>	<p style="text-align: center;">LD = 0,00006 LQ = 0,000168</p>	<p style="text-align: center;">86,5-101,8</p>	<p style="text-align: center;">0,0003</p>
---------------------------	--------------------------------	--	---	---	---	---

No momento em que se pretende estudar analitos que se encontram presentes em concentrações muito baixas, em amostras com fórmulas complexas, é necessário proceder a um tratamento prévio. O objetivo será eliminar produtos da matriz que possam interferir com o ensaio e dificultar a detecção do analito em estudo. Encontram-se publicadas várias técnicas de tratamento prévio da amostra como a extração em fase sólida, a dispersão da matriz em fase sólida, ou ainda a dissolução direta da amostra num solvente compatível (Hoa et al., 2019). Neste projeto foram referenciadas as duas últimas técnicas. A técnica de extração líquido-líquido foi preferida para amostras líquidas (Hoa et al., 2019) (Wittenberg et al., 2015); já a dispersão em fase sólida foi usada no estudo que, para além de champôs e géis de banho (estado líquido), analisou também máscara para o cabelo (textura mais consistente) (Alvarez-Rivera et al., 2012).

Relativamente ao solvente utilizado para a extração da MI, a variação da % de água usada afeta as taxas de recuperação. Ao utilizar um ratio de 70:30 água/metanol as taxas de recuperação são fracas (abaixo de 60,00%) (Alvarez-Rivera et al., 2012). O uso de menores % de água no solvente permite atingir taxas de recuperação mais altas, conseguindo extrair mais MI. Por exemplo, o uso do ratio de 50:50 água/metanol permite atingir taxas de extração da MI acima dos 70,00% em produtos cosméticos de enxaguamento, como se verificou com Hoa et al., (2019). Isto é explicado pela elevada solubilidade da água e pelo baixo  $\log K_{ow}$ , (2,54), ou seja, trata-se de uma substância bastante hidrofílica, em comparação com o metanol ( $\log K_{ow}$  de -0,77). Quanto maior for a afinidade da MI com o solvente, menor a taxa de recuperação (Alvarez-Rivera et al., 2012).

Não obstante, recorrendo à técnica de UPLC é possível aumentar a eficiência e rapidez do ensaio, uma vez tratar-se de ultra cromatografia líquida de elevada eficiência, onde as partículas que constituem a coluna, são sujeitas a pressões maiores e têm dimensões menores do que 2  $\mu\text{m}$ , enquanto na HPLC as partículas variam entre 3 e 5  $\mu\text{m}$  de dimensão. Com o uso desta técnica, Wittenberg et al., (2015), conseguiram obter o menor tempo de corrida (8 minutos).

Quanto às concentrações de MI, exceto no primeiro ensaio de Alvarez, todos os ensaios respeitaram o limite da concentração máxima de 0,0015% (15ppm).

O ensaio de Schettgen et al., (2017) foi referido pelo interesse na técnica de identificação e quantificação usada, no entanto, é de referir que estão a ser contabilizados os metabolitos provenientes da exposição crónica de produtos cosméticos, mas também, de produtos de limpeza da casa. Não sendo de interesse os valores de concentração da MI para o presente estudo (Schettgen et al., 2017).

#### 4.2.2. P-fenilenodiamina

A PPD é um corante utilizado em várias tintas para o cabelo. As reações alérgicas à PPD contribuem em grande medida para a incidência de alergias cutâneas notificadas a estes produtos. Entre 2012 e 2013, foram emitidos 5 alertas RAPEX para esta substância. De acordo com a legislação, o seu uso é permitido como corante capilar até uma concentração máxima de 2,00% (m/m) (Infarmed, 2012).

Uma avaliação laboratorial realizada pelo Infarmed no mercado português, recolheu 64 amostras de tintas de coloração permanente em formato de creme, solução e óleo, onde a presença de PPD é mais frequente. As amostras foram identificadas e doseadas por HPLC-UV. Na tabela 4 encontram-se os resultados alcançados (Infarmed, 2012).

Tabela 4 - Teores mínimos e máximos de PPD em tintas capilares

Cor	Teor mínimo de PPD (% m/m)	Teor máximo de PPD (% m/m)
Preto	0,40	1,37
Preto azulado	0,21	0,61
Castanho escuro	0,16	0,89
Castanho	0,04	0,70
Violeta	-	0,10
Louro	-	0,07

Di Gioia *et. al* (2005), recorreram à CG para analisar produtos comerciais para coloração capilar, e quantificar a PPD com excelentes resultados e elevados níveis de sensibilidade e precisão. A amostra do produto para coloração capilar foi tratada com benzaldeído, obtendo-se um derivado de amina correspondente que foi colocado a correr por cromatografia gasosa. No ensaio é utilizado uma coluna capilar HP – 5MS. Os valores obtidos (tabela 5) encontram-se dentro das margens estabelecidas pela comissão europeia, até 2,00% (m/m) de concentração máxima (Di Gioia et al., 2005).

Tabela 5 - Resultados da CG em corantes capilares

Cor	Taxa de recuperação da PPD (%)	Concentração da PPD (% m/m)
Preto	97,50-99,06	0,801
Castanho	97,80-98,67	0,347
Loiro	98,10-98,80	0,087

Elmanfe *et al.* (2019) analisou por HPLC dez corantes capilares recolhidos de mercados locais na Líbia, utilizando como fase móvel 50:50 água:metanol. O LD e LQ foram de 1,21 µg/ ml e 3.67 µg/ ml respetivamente. O teor mínimo de PPD (0,0855% m/m) foi detetado numa tinta capilar de cor loira e o teor máximo de PPD (2,2526% m/m) numa tinta capilar de cor preta azulada. O intervalo de valores de teor de PPD para tintas de cor escura mantém-se entre 0,3705%-2,2526% (m/m), enquanto que para as restantes cores varia entre 0,0855%-0,5936% (m/m) (Elmanfe, Khreit, & Abduljalil, 2019).

Nos dois primeiros estudos, realizados na europa, os valores do corante PPD encontram-se dentro dos limites máximos de concentração decretados pela comissão europeia (Di Gioia *et al.*, 2005) (Infarmed, 2012). No último estudo, observa-se que nas tintas de coloração escura os valores de PPD encontram-se fora do limite máximo preconizado (Elmanfe *et al.*, 2019). Estes produtos se forem importados para o espaço económico europeu devem de respeitar o valor máximo de concentração de 2,00% (Comissão Europeia, 2009). O PPD, quando oxidado, adquire a coloração preta ou escura, estando presente em maior quantidade nas tintas capilares destes tons. Assim é expectável que os teores de PPD sejam superiores em amostras de tintas capilares de coloração escura como foi comprovado em todos os estudos (Di Gioia *et al.*, 2005; Elmanfe *et al.*, 2019; Infarmed, 2012).

#### 4.2.3. Eugenol

O eugenol é um composto fenólico volátil obtido através de botões e folhas da planta *Eugenia caryophyllata* natural da Índia, Madagáscar e Indonésia. O eugenol era usado como antimicrobiano, antissético e antiespasmódico na medicina tradicional chinesa. Atualmente, o seu uso é autorizado como aromatizante na indústria alimentar, fragância em produtos cosméticos e em odontologia como um analgésico natural e antissético (Mohammadi Nejad, Özgünes, & Başaran, 2017).

Sánchez *et al.* (2010) analisou qualitativamente e quantitativamente 24 compostos voláteis listados na UE como alergénios suspeitos em cosméticos. Recorrendo a técnica de CG equipado com um vaporizador de temperatura programável e espectrometria de massa com detetor do tipo quadruplo (CG – MS). Foram utilizadas duas técnicas de injeção: por vaporização do solvente e injeção de *hot-split*. Na primeira técnica, a amostra é injetada na coluna aquecida e corre todo o seu interior até passar pelo detetor no final desta onde serão identificados os analitos, mesmo os de baixa concentração. A técnica com injeção de *hot-split* permite manter os compostos de interesse mais tempo no interior da coluna sem a saturar. Este método mostrou boa precisão e rapidez, demonstrando-se ajustado para a determinação de alergénios em produtos cosméticos (Del Nogal Sánchez, Pérez-Pavón, & Moreno Cordero, 2010).

Niederer *et al.* (2006) recorreu à cromatografia de permeação em gel para preparar amostras de produtos cosméticos (cremes, loções corporais e óleos) e conseguir separar os compostos de menor peso molecular da matriz gorda. Estes analitos de menor peso molecular (24 fragâncias) foram posteriormente sujeitos à CG (Niederer, Bollhalder, & Hohl, 2006).

Tabela 6 – Resultados dos métodos analíticos do eugenol

Estudo	PC	Método de preparação das amostras	Método de análise do eugenol	LD e/ou LQ (% m/m)	Recuperação da análise da eugenol (%)	Concentração de eugenol (% m/m)
(Niederer <i>et al.</i> 2006)	Cremes, loções corporais e óleos	Cromatografia de permeação em gel	<u>CG-MS</u> Fase móvel (acetona + acetato isopropílico) Fase estacionária (DB-35) Tempo de corrida (23,32 min))	-	90-120	-
(Sánchez <i>et al.</i> 2010)	Perfumes, produtos de anti queda, desodorizantes e cremes corporais	Amostras são agitadas e aquecidas juntamente com acetato de isopropílico antes da injeção na coluna	<u>CG-MS</u> Fase móvel (acetato isopropílico) Fase estacionária (DB-VRX) Tempo de corrida (11,92 min)	c/vaporização do solvente LD = 0,00055 LQ = 0,0017 c/injeção hot-split LD = 0,0034 LQ = 0,010	97	0,0114

O eugenol quando se encontra em soluções aquosas/alcoólicas facilmente pode ser identificada e doseada através de CG por espectrometria de massa. Contudo, quando o eugenol é incorporado em produtos cosméticos como cremes, torna-se difícil separar a fragância de complexos gordos existentes na matriz pelo que pode ser necessário antes da injeção da amostra de um tratamento prévio. É possível recorrer a colunas com sílica que permitem separar até 10 analitos. Técnicas com extração da fase sólida e com microdestilação, podem também ajudar na preparação da amostra. Contudo apresentam limitações e baixas taxas de eficácia quando comparadas com a cromatografia de permeação em gel. Em comparação com as anteriores, esta técnica separa os compostos por peso molecular em vez da separação pelas características químicas dos solutos. A possibilidade de efetuar a preparação da amostra com a cromatografia de permeação em gel foi considerada uma mais valia, uma vez que permitiu eliminar resíduos que interferiam com os *outcomes* e colocar disponíveis compostos de baixo peso molecular que anteriormente estariam conjugados e não seriam detetados (Niederer et al., 2006).

Outra alternativa para se conseguir detetar analitos em baixas concentrações, será recorrer à injeção com vaporização do solvente observado no primeiro ensaio. Esta técnica permite identificar os analitos injetados, mesmo os de menores concentrações. Quanto aos analitos mais concentrados, que saturam de imediato a coluna, ao serem injetados pela técnica de *hot-split*, são mantidos mais tempo no interior da coluna, sem a saturar de imediato, sendo possível serem quantificados à passagem pelo detetor (Del Nogal Sánchez et al., 2010).

O eugenol pode estar presente em produtos não enxaguados com uma concentração máxima de 0,001% e em produtos enxaguados com uma concentração máxima de 0,01%. No primeiro estudo em que foi possível obter os resultados quantitativos, os produtos testados (produtos não enxaguados) não respeitavam a concentração máxima de eugenol tolerada (0,0114% > 0,001%) (Comissão Europeia, 2009).

#### **4.2.4. Níquel**

O níquel pode ser identificado e quantificado através de espectrometria de absorção atômica em forno de grafite. Nesta técnica, a fonte de energia (forno de grafite) permite que os átomos no seu estado fundamental absorvam radiação ultravioleta. Quando libertam a energia acumulada é possível serem identificados e quantificados. Soares (2012) pretendeu quantificar o níquel em perfumes, águas-de-colónia infantis e águas-de-colónia de adulto. As amostras foram sujeitas a análise sem nenhum tratamento prévio. Foi utilizado um espectrómetro de absorção atômica *AAlyst* com forno de grafite HGA 800. O LD e LQ foram 0,00052% e 0,00174% respetivamente (Soares, 2012).

Batista *et. al* (2016) recorreu à técnica de espectrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente para identificar e dosear a presença de níquel e outros metais em bálsamos

labiais para crianças e adultos. Nesta técnica, os átomos quando são excitados pelo plasma libertam radiação eletromagnética que é quantificada permitindo a identificação e quantificação do analito (Batista, Augusto, & Pereira-Filho, 2016).

Tabela 7 – Resultados dos métodos analíticos do níquel

Estudo	PC	Método de preparação das amostras	Método de análise do níquel	LD e/ou LQ (% m/m)	Concentração de níquel (% m/m)
(Soares, 2012)	Perfumes e águas-de-colónia	Sem tratamento prévio	<u>Espetrometria de absorção atômica em forno de grafite</u>	LD = 0,00052 LQ = 0,00174	Perfumes <LQ a 0,0217
					Águas-de-colónia <LQ a 0,0127
(Batista, Augusto, & Pereira-Filho, 2016)	Bálsamo labial	Dissolução em ácido nítrico e aquecida a 100°C. Diluição posterior com água.	<u>Espetrometria de emissão atômica por plasma acoplado indutivamente</u>	LD = 0,10 LQ = 3	Adultos <LQ a 1,4
					Crianças <LQ a 3

Observou-se que o níquel estava presente em maiores concentrações nos perfumes de adulto, seguido de perfumes infantis e as águas de colónia. A diminuição da concentração de níquel parece estar relacionado a uma menor fixação da fragância na pele e por consequência uma menor intensidade da essência, que diminui do perfume para a água de colónia e, igualmente, dos produtos de adultos para os produtos infantis (Soares, 2012).

No segundo estudo, das 17 amostras testadas, todas elas apresentavam valores acima dos recomendados. A acumulação de metais no organismo ao longo do tempo e a aplicação de produtos que têm na sua composição metais pesados em concentração superior ao preconizado acarreta níveis de exposição elevados e significativos para a saúde humana (Batista et al., 2016). Estudos dose-resposta em indivíduos expostos durante 48 horas a produtos que contém níquel, não demonstraram sensibilidade a

concentrações inferiores a 1 ppm de níquel, mesmo em pele lesionada. É recomendado, os produtos não terem mais de 5 ppm de níquel, contudo de modo a atingir-se um maior nível de proteção o objetivo máximo será não ultrapassar o 1 ppm de teor em níquel (Basketter, Angelini, Ingber, Kern, & Menné, 2003).

---

## CAPÍTULO IV – CONCLUSÃO



## 5. Conclusão

É no estilo de vida e nas escolhas feitas pelo consumidor que podemos introduzir a temática da utilização de produtos cosméticos. O produto cosmético não deve prejudicar a saúde humana quando aplicado em condições normais de utilização. No entanto, o aumento da sensibilização a alguns produtos cosméticos, assim como da notificação de reações adversas a estes produtos, contradiz esta definição. As alegações e publicidade dos produtos cosméticos, como por exemplo, produtos 100 % naturais, cosmético biológico, sem parabenos, sem álcool, hipoalergénico, são menções que devem orientar e ajudar a escolha do consumidor, tendo em conta a sua necessidade. Contudo, a facilidade com que um produto é introduzido no mercado, e com que estas menções passam a ser usadas como esquemas de *marketing*, leva-nos a repensar os temas abordados nesta tese. A necessidade de maior parametrização na introdução de um produto cosmético no mercado, aumento das medidas de fiscalização e o aumento do poder das ações corretivas tomadas pelas entidades competentes serão aspetos que devem ser potenciados. A presença de falsas menções em produtos cosméticos, direciona-nos para a necessidade de existirem métodos de análise para compostos com restrições de utilização nestes produtos, e para a importância de se fazerem ensaios que nos permitam validar as informações constantes no rótulo e as menções alegadas no mesmo, confirmando o verdadeiro conteúdo da embalagem. Por exemplo, os com a alegação de produto hipoalergénico, são produtos que foram concebidos de forma a minimizar o seu potencial alergénico. A pessoa responsável pela introdução de um produto destes no mercado, deve possuir evidência de suporte a esta alegação, através de verificação e confirmação de muito baixo potencial alergénico do produto, por meio de dados científicos robustos e estatisticamente relevantes. Nestes produtos, a presença de alergénios conhecidos deve ser evitada. Contudo, nada invalida que o produto cosmético possa desenvolver uma reação adversa, mesmo respeitando este critério. É importante que o consumidor saiba identificar estes produtos e compreender a alegação de *hipoalergénico*.

Existem vários aspetos que podem ser melhorados e incutidos na sociedade como uma rotina. Quando se fala no procedimento de cosmetovigilância, este já se encontra criado e em funcionamento, mas, em específico, o processo de notificação de EI ainda não é considerado fulcral e não tem o mesmo peso quando comparado com a notificação de reações adversas a medicamentos. Esta etapa de notificação poderá ser reforçada junto das entidades médicas, profissionais de saúde, assim como das entidades responsáveis e consumidores, para que venha a existir um maior zelo e valorização da notificação de EI a estes produtos, apesar de serem produtos de venda livre e de fácil acesso.

Contudo, todas estas mudanças sugeridas não são mudanças levianas e fáceis de implementar, uma vez que se observa dificuldade na deteção do EI enquanto agente individual, ou seja, o aparecimento de um EI na pele pode estar associado a vários produtos cosméticos, desde a limpeza à hidratação, ou até

qualquer um dos componentes que constituem cada produto. Produtos de desinfecção utilizados na casa e alergias alimentares têm também um papel na formação de reações adversas, que dificultam o estudo da sua origem. Para além disso, enquanto um produto farmacêutico é composto por uma substância ativa ou uma associação incorporada numa matriz bem conhecida, nos produtos cosméticos falamos em misturas de várias substâncias, algumas delas com poder sensibilizante já conhecido, introduzidas em matrizes complexas de vários componentes (conservantes, estabilizadores, emulsificante, fragâncias, etc), e em que todos eles podem ser potenciais alergénios.

Algumas das classes de compostos, utilizadas na formulação de produtos cosméticos, responsáveis por mais reações alérgicas, são os conservantes, os corantes, as fragâncias e os metais. Dentro destas classes de compostos, a metilisotiazolinona, a p-feniledenodiamina, o eugenol, e o níquel, são, respetivamente, os compostos mais representativos. Por isso, foram estes os compostos-alvo do presente estudo. Na literatura consultada, percebeu-se que as técnicas de análise mais usadas são a HPLC e a CG, recorrendo a deteção UV e MS. Todos os compostos estudados cumpriram, maioritariamente, a legislação europeia, no que diz respeito às concentrações máximas admissíveis. A MI foi detetada em concentrações que variaram entre 0,000095 %(m/m) e 0,0067 %(m/m), a PPD entre 0,0085 %(m/m) e 2,2526 %(m/m), o eugenol com teores de 0,0114% (m/m), e o níquel entre 0,00174% e 3%. No entanto, existem ainda a alguns produtos que não cumprem a legislação, sobretudo em estudos elaborados fora do espaço europeu.

Por tudo isto, percebe-se a necessidade de estabelecer novos procedimentos que coloquem os produtos cosméticos num patamar equiparável ao dos medicamentos.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



## Referências Bibliográficas

- Alani, J. I., Davis, M. D. P., & Yiannias, J. A. (2013). Allergy to Cosmetics: A Literature Review. *Dermatitis*, 24(6). Retrieved from [https://journals.lww.com/dermatitis/Fulltext/2013/11000/Allergy\\_to\\_Cosmetics\\_\\_\\_A\\_Literature\\_Review.3.aspx](https://journals.lww.com/dermatitis/Fulltext/2013/11000/Allergy_to_Cosmetics___A_Literature_Review.3.aspx)
- Alvarez-Rivera, G., Dagnac, T., Lores, M., Garcia-Jares, C., Sanchez-Prado, L., Lamas, J. P., & Llompert, M. (2012). Determination of isothiazolinone preservatives in cosmetics and household products by matrix solid-phase dispersion followed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1270, 41-50.
- Basketter, D. A., Angelini, G., Ingber, A., Kern, P. S., & Menné, T. (2003). Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis*, 49(1), 1-7.
- Batista, É. F., Augusto, A. D. S., & Pereira-Filho, E. R. (2016). Chemometric evaluation of Cd, Co, Cr, Cu, Ni (inductively coupled plasma optical emission spectrometry) and Pb (graphite furnace atomic absorption spectrometry) concentrations in lipstick samples intended to be used by adults and children. *Talanta*, 150, 206-212.
- Burnett, C. L., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Klaassen, C. D., Marks, J. G., Shank, R. C., ... Andersen, F. A. (2010). Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *International Journal of Toxicology*, 29(4).
- Burnett, C. L., Boyer, I., Bergfeld, W. F., Belsito, D. V., Hill, R. A., Klaassen, C. D., ... Heldreth, B. (2019). Amended Safety Assessment of Methylisothiazolinone as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology*, 38(1\_suppl), 705-845.
- Butschke, A., Droß, A., Dünnebier, K., Laube, I., & Weiler, A. (2016). Experiences and statistical evaluation of serious undesirable effects of cosmetic products in the EU. *Cosmetics*, 3(3), 1-9.
- Chaudhri, S. K., & Jain, N. K. (2009). History of cosmetics. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 3(3), 164-167.
- Comissão Europeia. (2009a). Regulamento 1223/2009 Parlamento Europeu e do Conselho relativo a produtos cosméticos. *Jornal Oficial Da União Europeia*, 1-382.
- Comissão Europeia. (2016). Relatório da comissão ao Parlamento Europeu ao Conselho sobre o desenvolvimento, validação e aceitação legal e métodos alternativos aos ensaios em animais no domínio dos produtos cosméticos (2013-2015).
- Comissão Europeia. (2017). EU Rapid Alert System for dangerous non-food products, 2020.
- Cosmetics Info. (2020). A History of Cosmetics from Ancient Times.
- De Bezerril Andrade, B. (2014). Hipersensibilidade celular. *Imunologia Celular e Molecular*, 12.
- Del Nopal Sánchez, M., Pérez-Pavón, J. L., & Moreno Cordero, B. (2010). Determination of suspected allergens in cosmetic products by headspace-programmed temperature vaporization-fast gas

- chromatography–quadrupole mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(6), 2579–2591.
- Di Gioia, M. L., Leggio, A., Le Pera, A., Liguori, A., Napoli, A., Perri, F., & Siciliano, C. (2005). Determination by gas chromatography/mass spectrometry of p-phenylenediamine in hair dyes after conversion to an imine derivative. *Journal of Chromatography A*, 1066(1–2), 143–148.
- Elmanfe, G., Khreit, O., & Abduljalil, O. (2019). Determination of PPD in Hair Dyes Collected from Local Markets in El-Bieda City – Libya. *Materials Science Forum*, 955, 13–19.
- FDA. (2020a). CFSAN Adverse Event Reporting System (CAERS).
- FDA. (2020b). Industry and Consumer Assistance from CFSAN.
- FDA. (2020c). Regulations Related to Cosmetics from Title 21 of the Code of Federal Regulations (21 CFR).
- FDA. (2021). Allergens in Cosmetics.
- Foley, E. (2009). The Cosmetic Industry: Comparing The Industry Oversight In The European Union And The United States, (342), 4–22.
- Gomes, A. C. (2018). Cosméticos e vigilância – Desafios para o futuro.
- Goossens, A. (2011). Contact-Allergic Reactions to Cosmetics. *Journal of Allergy*, 2011(June), 1–6.
- Goossens, A. (2016). Cosmetic contact allergens. *Cosmetics*, 3(1), 1–11.
- Hafner, M. de F. S., Rodrigues, A. C., & Lazzarini, R. (2020). Allergic contact dermatitis to cosmetics: retrospective analysis of a population subjected to patch tests between 2004 and 2017. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 95(6), 696–701.
- HMR. (2019). Pharmaceutical Market – Portugal 2018. *October*, 52.
- Hoa, L. T. H., Hung, V. T. N., Trang, D. T., Thu, T. N. H., & Le, D. C. (2019). Development and Validation of an HPLC Method for Simultaneous Assay of MCI and MI in Shampoos Containing Plant Extracts. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2019.
- ICCR. (2010). Integrated Strategies for Safety Assessments of Cosmetic Ingredients – Part I. *Report for the International Cooperation on Cosmetics Regulation*, 16.
- Infarmed. (2012). Controlo laboratorial de produtos para coloração capilar: análise de p-Fenilenodiamina (PPD). *Infarmed – Direção de Comprovação Da Qualidade*.
- Infarmed. (2013). Relatório – Produtos Cosméticos de Banho Para Criança (Enxaguados).
- Infarmed. (2020a). Cronologia – Cosméticos.
- Infarmed. (2020b). Notificação de Efeitos Indesejáveis.
- Infarmed. (2020c). Produtos de consumo perigosos – RAPEX.
- Kumar, P., & Paulose, R. (2014). Patch testing in suspected allergic contact dermatitis to cosmetics. *Dermatology Research and Practice*, 2014, 695387.
- Lucca, J. M., Joseph, R., Hussain Al Kubaish, Z., Mohammad Al-Maskeen, S., & Ali Alokaili, Z. (2020). An observational study on adverse reactions of cosmetics: The need of practice the Cosméticos vigilance

- system. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(6), 746–753.
- Lundov, M. D., Moesby, L., Zachariae, C., & Johansen, J. D. (2009). Contamination versus preservation of cosmetics: A review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis*, 60(2), 70–78.
- Ministério da Agricultura, do Mar, do A. e do O. do T. (2013). Decreto-Lei n.º 113/2013 do Ministério da Agricultura, do Mar, do Ambiente e do Ordenamento do Território. *Diário Da República n.º 151/2013, Série I de 2013-08-07*, 2011–2012.
- Ministério da Saúde. (1998). Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro – Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal. *Legislação Farmacêutica Compilada*.
- Mohammadi Nejad, S., Özgüneş, H., & Başaran, N. (2017). Pharmacological and Toxicological Properties of Eugenol. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(2), 201–206.
- Niederer, M., Bollhalder, R., & Hohl, C. (2006). Determination of fragrance allergens in cosmetics by size-exclusion chromatography followed by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1132(1–2), 109–116.
- Nigam, P. (2009). Adverse reactions to cosmetics and methods of testing. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 75(1), 10–19.
- Office of Chemical Safety and Pollution Prevention. (2020). Hazard characterization of isothiazolinones in support of fifra registration review.
- Pereira, T. C., & Pereira, J. X. (2018). Cosmetics and its Health Risks. *Global Journal of Medical Research*, 18, 63–70.
- Personal Care Products Council. (2020). U.S. and EU Cosmetics Regulation.
- Ramalho, E., Rodrigues, H., & Moreira, J. (2014). Cosmética no Contexto Nacional e Internacional. *Exponor*.
- Schettgen, T., Bertram, J., & Kraus, T. (2017). Quantification of N-methylmalonic acid in urine as metabolite of the biocides methylisothiazolinone and chloromethylisothiazolinone using gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 1044–1045, 185–193.
- Scientific Committee on Consumer Safety. (2015). Opinion on Methylisothiazolinone (MI) (P94) sensitisation only, 25 June 2015, SCCS/1557/15, Final Opinion December 2015, (June).
- Soares, A. R. (2012). Desenvolvimento de Métodos para Determinação de Chumbo e Níquel em Produtos Cosméticos e Cabelo por GF AAS, 172.
- Statista Research Department. (2021). Cosmetic sales in the United States in 2020, by segment.
- Wittenberg, J. B., Canas, B. J., Zhou, W., Wang, P. G., Rua, D., & Krynitsky, A. J. (2015). Determination of methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone in cosmetic products by ultra high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 38(17), 2983–2988.



---

## ANEXOS



## Anexo 1 – Documento 2512 de introdução de cosmético no mercado EUA

<b>DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES</b> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION College Park, MD 20740-3835  <b>COSMETIC PRODUCT INGREDIENT STATEMENT</b> <i>(In accordance with 21 CFR 720)</i>		Form: OMB No. 0910-0599. Expiration Date: 09/30/2023 See Burden Statement on Reverse of Part I.	
		TYPE OF SUBMISSION <input type="checkbox"/> ORIGINAL <input type="checkbox"/> AMENDED <input type="checkbox"/> DISCONTINUED	
		FOR FDA USE ONLY ON ORIGINAL SUBMISSIONS	
		FDA CPIS NO. F _____	FILING DATE (MM/DD/YY) ____ - ____ - ____
<b>NOTE:</b> This report is authorized by Public Law 21 U.S.C. 371(A); 21 CFR 720. While you are not required to respond, your cooperation is needed to make the results of this voluntary program comprehensive, accurate, and timely.			
<b>INSTRUCTIONS:</b> For faster processing please submit this form electronically at: <a href="http://www.fda.gov/Cosmetics/RegistrationProgram/OnlineRegistration/default.htm">http://www.fda.gov/Cosmetics/RegistrationProgram/OnlineRegistration/default.htm</a> . Type all entries in CAPITAL LETTERS. Use standard abbreviations wherever possible. Omit all punctuation. Complete a separate Form FDA 2512 for each formulation. Mail completed form to: DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Office of Cosmetics and Colors, Voluntary Cosmetic Registration Program (HFS-125), 5001 Campus Drive, College Park, MD 20740-3835.			
LABELER TYPE OF BUSINESS (As listed on label) <input type="checkbox"/> MANUFACTURER <input type="checkbox"/> PACKER <input type="checkbox"/> DISTRIBUTOR		IS THIS PRODUCT CURRENTLY COMMERCIALY DISTRIBUTED (ANNUAL SALES EXCEED \$1000) IN THE UNITED STATES? <input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	
LABELER NAME (As listed on label)		PRODUCT WEBSITE	
LABELER ADDRESS (As listed on label)		Attach images of the front and back product labels to this form	
TYPE OF MANUFACTURER <input type="checkbox"/> MANUFACTURER <input type="checkbox"/> CONTRACT MANUFACTURER		BRAND / SPECIFIC PRODUCT NAME (ex. Cosmetico Moisturizing Skin Cream) (List additional on separate form)	
Manufacturer/Contract Manufacturer Name (If different than labeler)		1	ADD    DLT
Manufacturer/Contract Manufacturer Registration No. (If registered)    If not registered, complete FORM FDA 2511 and attach to this form E _____		2	
PACKER NAME (If different than labeler)		3	
PACKER ESTABLISHMENT REGISTRATION NO. (If registered)    If not registered, complete FORM FDA 2511 and attach to this form E _____			
WHO IS FILING THIS STATEMENT <input type="checkbox"/> MANUFACTURER <input type="checkbox"/> PACKER <input type="checkbox"/> DISTRIBUTOR <input type="checkbox"/> RETAILER			
AUTHORIZED INDIVIDUAL NAME (Required)		ALTERNATIVE AUTHORIZED INDIVIDUAL NAME	
TITLE (Owner, president, or manager)	PHONE NUMBER	TITLE (Consultant or attorney)	PHONE NUMBER
EMAIL		EMAIL	
SIGNATURE	DATE (MM/DD/YY) ____ - ____ - ____	SIGNATURE	DATE (MM/DD/YY) ____ - ____ - ____

CONTINUE COSMETIC PRODUCT INGREDIENT STATEMENT ON FORM FDA 2512a

---

This section applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

**\*DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM TO THE PRA STAFF EMAIL ADDRESS BELOW.\***

The burden time for this collection of information is estimated to average 20 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden, to:

Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Chief Information Officer  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
[PRASStaff@fda.hhs.gov](mailto:PRASStaff@fda.hhs.gov)

*"An agency may not conduct or sponsor,  
and a person is not required to respond to, a  
collection of information unless it displays a  
currently valid OMB number."*

**Anexo 2 – Tabela EUA com substâncias de uso seguro, proibidas, com uso não fundamentado, entre outras classificações**

Quick Reference Table			
Ingredient Name	Finding†	Detail	Citation‡
1,2-Burtonediol	S		IIT 31(S2):147-168, 2012
1,2-Hexanediol	S		IIT 31(S2):147-168, 2012
1,4-Butanediol/Succinic Acid/Adipic Acid/HDI Copolymer	S		Final report 06/2016 available from CIR
1-Hydroxyethyl 4,5-Diamino Pyrazole Sulfate	S	as an oxidative hair dye	Final report 03/2016 available from CIR
1-Naphthol	S	in hair coloring products	JACT 8(4):749-68, 1989 confirmed 12/06
2,3-Naphthalenediol	Z		JACT 7(3):353-57, 1988
2,4-Diaminophenol	SQ	0.2% as the free base	JACT13(5):330-43, 1994 confirmed 06/09
2,4-Diaminophenol HCl (aka 2,4-Diaminophenol Dihydrochloride)	SQ	0.2% as the free base	JACT 13(5):330-43, 1994 confirmed 06/09
2,4-Diaminophenoxyethanol HCl	S		Final Amended Report 12/07 Available from CIR, IACT 10(1):113-34, 1991 (original report)
2,4-Diaminophenoxyethanol Sulfate	S		Final Amended Report 12/07 Available from CIR, IACT 10(1):113-34, 1991 (original report)
2-Amino-3-Hydroxypyridine	S		Final report 09/2014 available from CIR
2-Amino-3-Nitrophenol	S	in hair dyes	IIT 28(S3): 217-251, 2009
2-Amino-4-Nitrophenol	S		IIT 28(S3): 217-251, 2009
2-Amino-4-Nitrophenol Sulfate	S		IIT 28(S3): 217-251, 2009
2-Amino-4-hydroxyethylaminomizole	SQ	should not be used in cosmetic products where N-nitroso compounds may be formed	IIT 32(S1):25-35, 2013
2-Amino-4-hydroxyethylaminomizole Sulfate	SQ	should not be used in cosmetic products where N-nitroso compounds may be formed	IIT 32(S1):25-35, 2013
2-Amino-5-Nitrophenol	S		IIT 28(S3): 217-251, 2009
2-Amino-6-Chloro-4-Nitrophenol	SQ	2% in hair dyes	IIT 16(S1):131-43, 1997
2-Amino-6-Chloro-4-Nitrophenol HCl	SQ	2% in hair dyes	IIT 16(S1):131-43, 1997
2-Bromo-2-Nitropropane-1,3-Diol	SQ	0.1%, may contribute to endogenous nitrosamine formation, but should not be used under circumstances where its actions with amines or amides can result in the formation of nitrosamines or nitrosamides	JACT 3(3):139-55, 1984 (Addendum) JEPT 4(4):47-61, 1980 (Original report) confirmed 09/03 IIT 25(S2), 2006
2-Chloro- <i>p</i> -Phenylenediamine	S		JACT 11(4):521-530, 1992
2-Chloro- <i>p</i> -Phenylenediamine Sulfate	S		JACT 11(4):521-530, 1992
2-Ethoxy Ethoxy Ethyl Methacrylate	SQ	safe in nail enhancement products when skin contact is avoided, products containing this ingredient should be accompanied with directions to avoid skin contact because of the sensitizing potential of methacrylates	IIT 24(S5):35-100, 2005
2-Methyl Resorcinol	S		JACT 5(3):167-203, 1986 confirmed 12/06
2-Methyl-5-Hydroxyethylaminophenol	S		JACT 9(2):185-202, 1990 confirmed 08/06
2-Nitro- <i>p</i> -Phenylenediamine	S		JACT 4 (3):161-202, 1985 confirmed 11/03 IIT 25(S2), 2006
2-olsamido-1,3-Octadecanediol	S		Final report 03/2015 available from CIR
3-Methylamino-4-Nitrophenoxyethanol	S		IIT 27 (S2): 41-51, 2008
3-Nitro- <i>p</i> -Hydroxyethylaminophenol	S		IIT 28(S3): 217-251, 2009
4-Amino-2-Hydroxytoluene	S		JACT 8 (4):569-87, 1989 confirmed 04/06
4-Amino-2-Nitrophenol	Z		IIT 28(S3): 217-251, 2009
4-Amino-3-Nitrophenol	S		IIT 28(S3): 217-251, 2009
4-Amino- <i>m</i> -Cresol	S	in oxidative and non-oxidative hair dyes	IIT 23(S2):1-22, 2004
4-Chloro-2-Aminophenol	SQ,Z	as used in oxidative hair dyes available data are insufficient to support the safety in non-oxidative hair dyes	IIT 23(S2):1-22, 2004
4-Chlororesorcinol	S	in hair dyes	JACT 15 (4): 284-94, 1996
4-Hydroxypropylamino-3-Nitrophenol	S	in hair dyes	IIT 28(S3): 217-251, 2009
4-Methoxy- <i>m</i> -Phenylenediamine	U	carcinogenicity	JACT 11(4):381-422, 1992
4-Methoxy- <i>m</i> -Phenylenediamine HCl	U	carcinogenicity	JACT 11(4):381-422, 1992
4-Methoxy- <i>m</i> -Phenylenediamine Sulfate	U	carcinogenicity	JACT 11(4):381-422, 1992



8) Evolução do(s) EIG														
<input type="checkbox"/> Recuperação	<i>Em caso de recuperação, especificar quanto tempo levou a recuperar:</i>													
<input type="checkbox"/> Melhoria	<input type="checkbox"/> Efeitos posteriores (sequelas)	<input type="checkbox"/> Persistência dos efeitos <input type="checkbox"/> Desconhecida												
<input type="checkbox"/> Outros:														
9) Condições subjacentes relevantes														
<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Desconhecidas <i>Se sim, especificar:</i>												
<input type="checkbox"/> Tratamento(s) relevante(s):														
<input type="checkbox"/> Utilização concomitante de outros produtos (fármacos, suplementos alimentares...):														
10) Informações médicas relevantes/Anamnese														
<input type="checkbox"/> Alergias, especificar: <i>Caso tenham sido previamente realizados testes, especificar o tipo e os resultados:</i>														
<input type="checkbox"/> Doenças cutâneas, especificar:														
<input type="checkbox"/> Outra(s) doença(s) subjacente(s) relevante(s):														
<input type="checkbox"/> Especificidades cutâneas, incluindo fotótipo:														
<input type="checkbox"/> Outras ( <i>exemplo: condições climatéricas específicas ou exposição específica</i> ):														
11) Gestão do caso														
a) Tratamento(s) dos EIG														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármacos prescritos: nome do produto (DCI)</th> <th>Dose</th> <th>Duração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Fármacos prescritos: nome do produto (DCI)	Dose	Duração									
Fármacos prescritos: nome do produto (DCI)	Dose	Duração												
<b>b) Outra(s) medida(s):</b>														
Duração/dados complementares:														
<b>c) Gravidade do efeito indesejável</b>														
<b>c-1) Incapacidade funcional</b> ( <i>se aplicável</i> )														
Descrição:														
<input type="checkbox"/> Se temporária, especificar a duração:	<input type="checkbox"/> Declaração médica disponível													
<input type="checkbox"/> Avaliação de perito disponível														
<input type="checkbox"/> Tratamento corretivo da incapacidade funcional:														
<b>c-2) Invalidez</b> ( <i>se aplicável</i> ), especificar a %:														
Descrição:														
<input type="checkbox"/> Avaliação de perito disponível	<input type="checkbox"/> Declaração médica disponível													
<b>c-3) Hospitalização</b> ( <i>se aplicável</i> ):														
Duração da hospitalização:	Nome e morada do hospital:													
Tratamento recebido durante a hospitalização:														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Fármacos prescritos: nome do produto (DCI)</th> <th>Dose</th> <th>Duração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>			Fármacos prescritos: nome do produto (DCI)	Dose	Duração									
Fármacos prescritos: nome do produto (DCI)	Dose	Duração												
Tratamento prescrito ou medidas adotadas após hospitalização:														
<b>c-4) Anomalias congénitas</b> ( <i>se aplicável</i> ):														
<input type="checkbox"/> Detetadas durante a gravidez	<input type="checkbox"/> Avaliação de perito disponível													
<input type="checkbox"/> Detetadas após o parto														

**c-5) Risco vital imediato** (se aplicável):  
Tratamento e medidas específicas:

**c-6) Morte** (se aplicável):  
Data: dd/mm/aaaa Diagnóstico:  Declaração médica disponível

**12) Investigação complementar**

Sim  Não Se sim, especificar :

Testes de alergias:

Resultados de Testes cutâneos realizados com os produtos cosméticos suspeitos:

Produtos testados	Métodos utilizados	Zona de teste (área do corpo)	Resultados

Testes cutâneos realizados com as substâncias (se disponíveis, anexar os resultados completos a este formulário)

Outros resultados de testes de alergias:  
.....

Investigação adicional (especificar, incluindo os resultados):

**13) Resumo da pessoa responsável ou do distribuidor**

**a) Exposição do caso (Narrativa)**

**b) Seguimento do caso**

Indicar o número de identificação do caso atribuído pela autoridade competente (se disponível):

**c) Avaliação da causalidade**

Muito provável  Provável  Não claramente atribuível  Improvável  Excluída  Impossível de avaliar

**d) Gestão**

Este EIG já foi apresentado a uma autoridade competente?:  Sim  Não  Não sabe  
Se sim, a que autoridade competente foi notificado? :

**e) Medidas corretivas**

Sim  Não Se sim, especificar :

**f) Observações**

## Anexo 4 – Formulário de notificação de efeitos indesejáveis para consumidor final



### FICHA DE NOTIFICAÇÃO DE EFEITOS INDESEJÁVEIS ASSOCIADOS A PRODUTOS COSMÉTICOS

ESPAÇO RESERVADO AO INFARMED, I.P.

Data: \_\_\_\_\_ N.º Entrada: \_\_\_\_\_ N.º Proc: \_\_\_\_\_


**Nunca deixe de notificar por falta ou incerteza de alguns detalhes**

A - NOTIFICADOR			B – PRODUTO OU INGREDIENTE SUSPEITO		
Nome:			Nome completo, incluindo marca:		
Especialidade (Preencher pelo profissional de saúde):			N.º serie ou lote:		
Hosp./Clínica/Consult. (Preencher pelo profissional de saúde):			Tipo de produto (por ex.: baton, sabonete, creme):		
Telef:			Fabricante/Distribuidor:		
E-mail:			Morada:		
Data de preenchimento: / /			Contacto:		
C – UTILIZADOR					
ID: (iniciais de todos os nomes)	Idade:	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			
D – EFEITO INDESEJÁVEL					
Descrição					
Tratamento (se aplicável)					
Início dos sinais/sintomas	/ /	Duração	Data da observação: / /		
Evolução					
Produtos concomitantes (medicamentos, etc.)					
Reações anteriores conhecidas					
Associação causal	Muito provável <input type="checkbox"/>	Provável <input type="checkbox"/>	Não claramente atribuível <input type="checkbox"/>	Pouco provável <input type="checkbox"/>	Excluído <input type="checkbox"/>
E – INVESTIGAÇÃO ALERGOLÓGICA (se aplicável)					
Ingredientes/Alergenos	Método	Tempo de leitura	Resultados	Comentários	
F - COMENTÁRIOS OU DADOS ADICIONAIS					

Direção de Produtos de Saúde, Ed. Tomé Pires, Av. Brasil, 53, 1749-004 Lisboa  
 Telef : 21 798 7264 ; Fax: 21 798 7281; pchc@infarmed.pt

NOTAS: Descarregar e preencher o formulário, enviando-o para os contactos acima mencionados.

## Anexo 5 – Formulário de notificação de efeitos indesejáveis de produtos cosméticos nos EUA

	DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Food and Drug Administration	Form Approved: OMB No. 0910-0291 Expiration Date: 11/30/2021 (See PRA Statement below)
	<b>MEDWATCH</b> <b>Consumer Voluntary Reporting</b> <b>(FORM FDA 3500B)</b>	

### When do I use this form?

- You were hurt or had a bad side effect (including new or worsening symptoms) after taking a drug or using a medical device or product.
- You used a drug, product, or medical device incorrectly which could have or led to unsafe use.
- You noticed a problem with the quality of the drug, product or medical device.
- You had problems with how a drug worked after switching from one maker to another maker.

### Don't use this form to report:

- Vaccines – report problems to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).
- Investigational drugs or medical devices (those being studied) – report problems to your doctor or to the contact person listed in the clinical trial.

### Will the information I report be kept private?

The FDA recognizes that privacy is an important concern, so you should know:

- We ask only for the name and contact information of the person filling out the form in case we need more information.
- Your name and contact information may be shared with the company that makes the product to help them better understand the problem you are reporting, unless you request otherwise (see Section F).

### What types of products should I use this form for?

- Drugs, including prescription or over-the-counter medicines, and biologics, such as human cells and tissues used for transplantation (for example, tendons, ligaments, and bone) and gene therapies

- Medical devices, including any health-related kit, test, tool, or piece of equipment (such as breast implants, pacemakers, diabetes glucose-test kits, hearing aids, breast pumps, and many others)
- Cosmetics such as moisturizers, makeup, shampoos and conditioners, face and body washes, deodorants, nail care products, hair dyes and relaxers, and tattoos
- Foods (including beverages and ingredients added to foods)

### Are there specific instructions for filling out the form?

- Fill in as much information as possible and send in the report even if you do not have all the information.
- You can fill out this form yourself or have someone fill it out for you. If you need help, you may want to talk with your health professional.
- Feel free to include or attach an image of the product. Please do not send the products to the FDA.

### How will I know the FDA has received my form?

- You will receive a reply from the FDA after we receive your report. We will personally contact you only if we need additional information.
- Your report will become part of a database so that it can be reviewed and compared to other reports by an FDA safety evaluator who will determine what steps to take.

### How can I contact the FDA if I have questions?

Toll-free line: 1-800-332-1088

To report online: [www.fda.gov/medwatch/report.htm](http://www.fda.gov/medwatch/report.htm)

---

### The information below applies only to requirements of the Paperwork Reduction Act of 1995.

The burden time for this collection of information is estimated to average 30 minutes per response, including the time to review instructions, search existing data sources, gather and maintain the data needed and complete and review the collection of information. Send comments regarding this burden estimate or any other aspect of this information collection, including suggestions for reducing this burden to the address to the right:


*OMB Statement: "An agency may not conduct or sponsor, and a person is not required to respond to, a collection of information unless it displays a currently valid OMB number."*




Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Office of Chief Information Officer  
Paperwork Reduction Act (PRA) Staff  
[PRASStaff@fda.hhs.gov](mailto:PRASStaff@fda.hhs.gov)

**DO NOT SEND YOUR COMPLETED FORM  
TO THIS PRA STAFF ADDRESS.**





Section D – About the Medical Device							
1. Name of medical device							
2. Name of the company that makes the medical device							
3. Model number	4. Catalog number	5. Lot number	6. Serial number	7. UDI number	8. Expiration date (dd-mmm-yyyy)		
9. Was someone operating the medical device when the problem occurred?		If yes, who was operating it?					
<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> The person who had the problem		<input type="checkbox"/> A health professional (such as a doctor, nurse, or aide)			
		<input type="checkbox"/> Someone else (Please explain who)					
10. For implanted medical devices ONLY (such as pacemakers, breast implants, etc.)							
Date the implant was put in (dd-mmm-yyyy)				Date the implant was taken out (If relevant) (dd-mmm-yyyy)			
-				-			
 <b>Go to Section E</b>							

Section E – About the Person Who Had the Problem			
1. Person's Initials	2. Gender <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/> Male <input type="checkbox"/> Intersex <input type="checkbox"/> Transgender <input type="checkbox"/> Prefer not to disclose	3. Age (specify unit of time for age) <input type="checkbox"/> Year(s) <input type="checkbox"/> Month(s) <input type="checkbox"/> Week(s) <input type="checkbox"/> Day(s)	4. Date of Birth (dd-mmm-yyyy) - -
5. Weight (Specify lbs or kg) <input type="checkbox"/> lb <input type="checkbox"/> kg	6. Ethnicity (Choose only one) <input type="checkbox"/> Hispanic/Latino <input type="checkbox"/> Not Hispanic/Latino	7. Race (Choose all that apply) <input type="checkbox"/> American Indian or Alaskan Native <input type="checkbox"/> White <input type="checkbox"/> Native Hawaiian or Other Pacific Islander <input type="checkbox"/> Black or African American <input type="checkbox"/> Asian	
8. List known medical conditions. (Such as diabetes, high blood pressure, cancer, heart disease, or others)			
9. Please list all allergies (such as to drugs, foods, pollen or others)			
10. List any other important information about the person (such as smoking, pregnancy, alcohol use, etc.)			
11. List all current prescription medications and medical devices being used.			
			 Continuation Page
12. List all over-the-counter medications and any vitamins, minerals, supplements, and herbal remedies being used.			
			 Continuation Page
 <b>Go to Section F</b>			

For more information, visit <http://www.fda.gov/MedWatch>

Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.

<b>Section F – About the Person Filling Out This Form</b>		
We will contact you only if we need additional information.		
1. Last name	2. First name	
3. Number/Street	4. City and State/Province	
5. ZIP or Postal code	6. Country	
7. Telephone number	8. Email address	9. Today's date (dd-mmm-yyyy)
10. Did you report this problem to the company that makes the product (the manufacturer/compounder)? <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No		
11. If you do NOT want your identity disclosed to the manufacturer, place an "X" in this box: <input type="checkbox"/>		

**Send This Report by Mail or Fax**

*Keep the product in case the FDA wants to contact you for more information. Please do not send products to the FDA. Mail or fax the form to: MedWatch, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852; FAX: 800-332-0178 (toll-free).*

***Thank you for helping us protect the public health.***

For more information, visit <a href="http://www.fda.gov/MedWatch">http://www.fda.gov/MedWatch</a>	Submission of a report does not constitute an admission that medical personnel or the product caused or contributed to the event.
---	---

**Continued Entries**

**CONTINUED ENTRY FOR:** Tell us what happened and how it happened. *(Include as many details as possible)*

[Back to Form](#)

**CONTINUED ENTRY FOR:** List all current prescription medications and medical devices being used.

[Back to Form](#)

**CONTINUED ENTRY FOR:** List all over-the-counter medications and any vitamins, minerals, and herbal remedies being used.

[Back to Form](#)

## Anexo 6 – Métodos alternativos à experimentação animal

Alternatives to animal testing/Report (table) / Final-2020-16-11

Human health	Test Method Description / OECD Testing Guideline (TG)
Skin corrosion	Reconstructed human Epidermis (RhE) test methods, as included in OECD TG 431
Skin corrosion	Transcutaneous Electrical Resistance (TER) test method, as included in OECD TG 430
Skin corrosion	<i>In vitro</i> Membrane Barrier Test Method for Skin Corrosion, as included in OECD TG 435
Skin irritation	Reconstructed human Epidermis (RhE) test methods, as included in OECD TG 439
Phototoxicity	3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test, as included in OECD TG 432
Phototoxicity	<i>In chemico</i> test method based on reactive oxygen species (ROS) and photostability, as included in OECD TG 495
Serious eye damage/eye irritation	Fluorescein Leakage (FL) test method, as included in OECD TG 460
Serious eye damage/eye irritation	Bovine Corneal Opacity and Permeability (BCOP) test method, as included in OECD TG 437
Serious eye damage/eye irritation	Isolated Chicken Eye (ICE) test method, as included in OECD TG 438
Serious eye damage/eye irritation	Short Time Exposure (STE) test method for the detection of chemicals causing serious eye damage and chemicals not requiring classification for serious eye damage or eye irritation, as included in OECD TG 491
Serious eye damage/eye irritation	Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test methods for the detection of chemicals not requiring classification and labelling for eye irritation or serious eye damage, as included in OECD TG 492
Serious eye damage/eye irritation	<i>In vitro</i> Macromolecular Test Method for Identifying i) Chemicals Inducing Serious Eye Damage and ii) Chemicals Not Requiring Classification for Eye Irritation or Serious Eye Damage, as included in OECD TG 494
Serious eye damage/eye irritation	Vitrigel-Eye Irritancy Test Method for Identifying Chemicals not requiring Classification and Labelling for Eye Irritation or Serious Eye Damage, as included in OECD TG 496

Human health	Test Method Description / OECD Testing Guideline (TG)
Skin sensitisation	<i>In Chemico</i> Skin Sensitisation Assays addressing the Adverse Outcome Pathway key event on covalent binding to proteins, as included in OECD TG 442C
Skin sensitisation	Key-event based Test Guideline 442D: <i>In vitro</i> skin sensitisation assays addressing the AOP key event on keratinocyte activation
Skin sensitisation	<i>In Vitro</i> Skin Sensitisation assays addressing the Key Event on activation of dendritic cells in the Adverse Outcome Pathway for Skin Sensitisation, as included in OECD TG 442E
Skin absorption	Skin absorption: <i>in vitro</i> method, as included in OECD TG 428
Carcinogenicity	<i>In vitro</i> Syrian Hamster Embryo (SHE) Cell Transformation Assay (CTA) as included in OECD GD No. 214 <sup>2</sup>
Carcinogenicity	<i>In vitro</i> Bhas 42 Cell Transformation Assay (CTA) as included in OECD GD no 231 <sup>2</sup>
Genotoxicity	Bacterial Reverse Mutation Test as included in OECD TG 471
Genotoxicity	<i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Assay as included in OECD TG 473
Genotoxicity	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Micronucleus Assay as included in OECD TG 487
Genotoxicity	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test using <i>Hprt</i> and <i>xprt</i> genes as included in OECD TG 476
Genotoxicity	<i>In vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the <i>Thymidine Kinase</i> Gene as included in OECD TG 490
Endocrine disruption	H295R Steroidogenesis Assay as included in OECD TG 456
Endocrine disruption	Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation <i>In Vitro</i> Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists as included in OECD TG 455
Endocrine disruption	Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor (hrER) <i>In Vitro</i> Assays to

<sup>2</sup> These test methods were initially proposed to be included in Test Guidelines. It was later decided to include them in Guidance Documents.

Human health	Test Method Description / OECD Testing Guideline (TG)
	Detect Chemicals with ER Binding Affinity as included in OECD TG 493
Endocrine disruption	Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity as included in OECD TG 458